



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN – COORDINACIÓN GENERAL DE
POSGRADO
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE

**“ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN DEL ESTADO ARTICULAR DE PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA A Y B DEL HOSPITAL DEL NIÑO
MORELENSE A TRAVÉS DE LA ESCALA DE SALUD ARTICULAR 2.1 (HJHS
2.1 HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE) Y LA DETECCIÓN TEMPRANA DE
LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE ULTRASONIDO (HEAD-US)
DURANTE EL PERÍODO 01 DE ENERO DEL 2021 AL 31 DE DICIEMBRE DEL
2023”.**

Tesina

Para Obtener El Diploma:

Especialidad en Pediatría Médica

QUE PRESENTA

Dr. Manuel Samuel Cervantes Salazar

DIRECTOR(A) DE TESINA

Dra. Nydia Carol Bailón Franco

Hematóloga pediatra

Adscrito del Hospital del Niño Morelense

Cuernavaca, Morelos., a 15 junio 2024



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA

**“ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN DEL ESTADO ARTICULAR DE PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA A Y B DEL HOSPITAL DEL NIÑO
MORELENSE A TRAVÉS DE LA ESCALA DE SALUD ARTICULAR 2.1 (HJHS
2.1 HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE) Y LA DETECCIÓN TEMPRANA DE
LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE ULTRASONIDO (HEAD-US)
DURANTE EL PERÍODO 01 DE ENERO DEL 2021 AL 31 DE DICIEMBRE DEL
2023”.**

Que presenta:

Manuel Samuel Cervantes Salazar

Presidente

Firma

Secretario

Firma

Vocal

Firma

Suplente

Firma

Suplente

Firma

SINODALES

Nombre y firma
Director(a) de la Facultad

Nombre y firma
Jefe de posgrado

Cuernavaca, Morelos., a 15 junio de 2024

Dedicatorias.

A mis padres gracias por su amor, comprensión y apoyo inquebrantable. Sin su aliento y sacrificio, este logro no habría sido posible.

A mi abuelita, con todo mi amor y gratitud. Siempre en mi corazón.

Agradecimientos.

A mis hermanas, por su constante ánimo y por creer en mí, incluso en los momentos más difíciles.

A Roberto por su amor, paciencia y comprensión. Gracias por estar a mi lado y ser mi mayor apoyo.

A mis amigos, por su compañía y por hacer de este viaje una experiencia memorable.

A la Dra. Nydia Bailón, por su guía, paciencia y apoyo incondicional a lo largo de todo este proceso. Su conocimiento y experiencia han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

Finalmente, agradezco a todos los pacientes y participantes de este estudio, quienes con su disposición y colaboración hicieron posible la recolección de datos necesarios para esta investigación.

A todos, mi más profundo agradecimiento.

Resumen

La hemofilia es un trastorno de la coagulación, causa hemorragias espontáneas en articulaciones, generando artropatías. Herramientas como HJHS 2.1 y HEAD-US permiten seguimiento clínico. En el Hospital del Niño Morelense se usan, evaluando su impacto en pacientes para mejorar su salud articular y seguimiento clínico.

Antecedentes: En la evaluación de la artropatía hemofílica, se utilizan sistemas de puntaje como HJHS 2.1 y HEAD-US para detectar problemas articulares. Se han reportado en la literatura diversos estudios concluyendo que ambos puntajes son complementarios y útiles en el seguimiento y tratamiento.

Objetivo: Analizar los resultados de evaluación del estado articular de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en el Hospital del Niño Morelense a través de la escala de salud articular 2.1 (HJHS 2.1 Hemophilia Joint Health Score) y la detección temprana de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US).

Metodología: Es un estudio retrospectivo, comparativo, transversal, observacional, realizado en pacientes con hemofilia del Hospital del Niño Morelense durante el período 01 de enero del 2021 a 31 diciembre del 2023.

Resultados con estadísticas: El estudio incluyeron 22 pacientes de 1 a 17 años. La mayoría 90.9% tenía hemofilia moderada o severa. El 68.2% fue evaluado con HEAD US y HJHS 2.1, mostrando predominio de puntuaciones nulas. Las articulaciones más afectadas fueron los codos y las rodillas, sin diferencias significativas entre los grupos de hemofilia A y B .

Conclusion: La evaluación del estado articular en pacientes con hemofilia en el Hospital del Niño Morelense mostró alta afectación, con el 40% y el 66.7% con puntuaciones mayores a 0 en las escalas HEAD US y HJHS 2.1, respectivamente. Detectar tempranamente el daño es crucial para limitar y reducir complicaciones. Proponemos continuar con Emicizumab,

mejorar la adherencia y realizar evaluaciones regulares para mejorar significativamente su calidad de vida.

Abstract

Hemophilia is a coagulation disorder that causes spontaneous bleeding in joints, generating arthropathies. Tools such as HJHS 2.1 and HEAD-US allow clinical monitoring. At the Morelense Children's Hospital they are used, evaluating their impact on patients to improve their joint health and clinical follow-up.

Objective: To analyze the evaluation results of the joint status of patients with a diagnosis of hemophilia A and B treated at the Hospital del Niño Morelense through the joint health scale 2.1 (HJHS 2.1 Hemophilia Joint Health Score) and the early detection of arthropathy. hemophilia by ultrasound (HEAD-US).

Background: In the evaluation of hemophilic arthropathy, scoring systems such as HJHS 2.1 and HEAD-US are used to detect joint problems. Various studies have been reported in the literature concluding that both scores are complementary and useful in monitoring and treatment.

Methodology: It is a retrospective, comparative, cross-sectional, observational study, carried out in patients with hemophilia at el Hospital del Niño Morelense during the period January 1, 2021 to December 31, 2023.

Results with statistics: The study included patients from 1 to 17 years old. Most had moderate or severe hemophilia. 68.2% were evaluated with HEAD US and HJHS 2.1, showing a predominance of null scores. The most affected joints were the elbows and knees, with no significant differences between the hemophilia A and B groups.

Conclusion: The evaluation of joint status in patients with hemophilia at the Hospital del Niño Morelense showed high involvement, with 40% and 66.7% with scores greater than 0 on the HEAD US and HJHS 2.1 scales, respectively. Detecting damage early is crucial to limit and reduce complications. We propose to continue Emicizumab, improve adherence and perform regular evaluations to significantly improve your quality of life.

Índice	
<i>Dedicatorias.</i>	3
<i>Agradecimientos.</i>	4
<i>Resumen</i>	5
<i>Abstract</i>	7
<i>Lista de figuras</i>	9
<i>Lista de tablas</i>	10
<i>Lista de abreviaturas</i>	10
I. INTRODUCCIÓN	10
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación.	16
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	16
Definición.....	16
Epidemiología.	17
Diagnóstico.	18
Tratamiento hematológico.	19
Complicaciones	20
Inhibidores.....	20
Sinovitis.	21
Artropatía hemofílica.....	21
Hemorragia muscular.	22
Pseudotumores.....	22
Diagnóstico de complicaciones musculoesqueléticas.....	22
Radiografía.	23
Tomografía computarizada.....	23
Resonancia magnética.....	24
Ultrasonido.	24
Puntaje de salud articular.	25
Tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas	28
Tratamiento Rehabilitatorio	28
Desafíos y futuras direcciones.	28
III. JUSTIFICACIÓN	29
IV. HIPÓTESIS	30
V. OBJETIVOS	30
Objetivo general.....	30
Objetivos específicos.	30
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	31

Diseño de estudio.....	31
Variables.....	31
Población de estudio.....	39
Tamaño de la muestra.....	39
Criterios de inclusión	39
Criterios de exclusión.....	39
Criterios de eliminación	39
Métodos.	39
Procedimientos: procedimiento para obtención y generación de base de datos.	39
Plan de análisis de datos.....	40
Limitaciones del estudio.	40
Consideraciones éticas.	40
Consideraciones de bioseguridad.	41
Viabilidad del proyecto	41
VII. RESULTADOS	42
VIII. DISCUSIÓN.....	50
IX. CONCLUSIONES.....	52
X. REFERENCIAS	53
XI. ANEXOS.....	55

Lista de figuras

		Páginas
Figura 1	Distribución de la severidad del cuadro de hemofilia de acuerdo con el tipo de	48

	hemofilia.	
Figura 2	Distribución del tratamiento actual de acuerdo con el tipo de hemofilia.	48
Figura 3	Comparación de las puntuaciones de la escala HEAD US en las diferentes articulaciones, de acuerdo al tipo de hemofilia.	50
Figura 4	Porcentaje de casos con puntuación mayor a 0 para la escala HEAD US en las diferentes articulaciones, de acuerdo con el tipo de hemofilia.	50
Figura 5	Distribución de las puntuaciones de la escala HJHS 2.1 en las diferentes articulaciones, de acuerdo con el tipo de hemofilia.	52
Figura 6	Porcentaje de casos con puntuación mayor a 0 para la escala HJHS 2.1 en las diferentes articulaciones, de acuerdo al tipo de hemofilia.	52
Figura 7	Distribución de las puntuaciones de las escalas HEAD US y HJHS 2.1 en las diferentes articulaciones, de acuerdo con el tipo de hemofilia	53
Figura 8	Porcentaje de casos con puntuación mayor a 0 para las escalas HEAD US y HJHS 2.1 en las diferentes articulaciones, de acuerdo con el tipo de hemofilia.	53

Lista de tablas

		Páginas
Tabla 1	Características generales de los pacientes de acuerdo con el tipo de hemofilia.	47
Tabla 2	Valores de la escala HEAD US de acuerdo al tipo de hemofilia	49
Tabla 3	Valores de la escala HJHS 2.1 de acuerdo al tipo de hemofilia	51

Lista de abreviaturas

CFC	Concentrado de factor de coagulación
HJHS 2.1	Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia
UI	Unidades internacionales
RMN	Resonancia magnética nuclear
TP	Tiempo de protrombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activada
FVIII	Factor VIII
FIX	Factor IX
FMH	Federación Mundial de Hemofilia
OMS	Organización Mundial de la Salud
HEAD-US	Detección precoz de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido
RIC	Rango intercuantil
rFVIIa	Factor VIIa recombinante activado
CCPa	Complejo protrombínico activado
FVW	Factor Von Willebrand
DDAVP	Desmopresina
AEAC	Ácido épsilon aminocaproico
US	Ultrasonido

I. INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno hereditario de la coagulación que se encuentra asociado al cromosoma X. Se caracteriza por una deficiencia del factor de coagulación VIII (FVIII)

conocida como hemofilia A, o de factor IX (FIX) conocida como hemofilia B. La incidencia mundial de la hemofilia A se ha estimado en 17.1:100, 000 y en el caso de la hemofilia B 3.8: 100,000 hombres nacidos vivos (1). De acuerdo con la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C., para enero del 2016 se tenían registrados 5,221 pacientes en México, de los cuales alrededor del 70% presentaban algún grado de daño articular a causa del nulo o ineficiente tratamiento que han recibido por años (2).

Clínicamente, la hemofilia, se manifiesta mediante hemorragias espontáneas que suelen afectar principalmente las articulaciones, condición definida como hemartrosis siendo las rodillas, tobillos y codos las áreas más comunes (1). Estas hemorragias crónicas ocasionan lesiones en las articulaciones, conocidas como artropatías, las cuales generan una inflamación permanente y dolor incapacitante (2). Se ha reportado que alrededor del 70% de los pacientes con hemofilia presentan algún grado de daño articular a causa del nulo o ineficiente tratamiento que han recibido por años (2). Debido a las manifestaciones de la enfermedad y sus complicaciones, la calidad de vida de los pacientes con hemofilia se ve afectada; de ahí que surge la importancia de detectar tempranamente el daño articular para limitar el alcance de la hemartrosis y reducir las complicaciones de esta.

La resonancia magnética es la técnica de imagen que permite evaluar de forma más precisa los cambios tempranos y lesiones menos avanzadas; sin embargo, constituye una tecnología costosa, tardada y difícil de usar en caso de niños pequeños debido a la incapacidad de permanecer tranquilos durante el estudio lo cual plantea la necesidad de requerir sedación para la realización de ésta (2). Por ende en la actualidad se dispone de sistemas de puntaje para la evaluación de la artropatía hemofílica como son la escala de salud articular 2.1 (HJHS 2.1, del inglés Hemophilia Joint Health Score) y la detección temprana de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US, del inglés Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) los cuales permiten detectar derrame articular, enfermedad articular precoz y enfermedad articular subclínica siendo herramientas muy útiles para el seguimiento clínico y la adaptación de los tratamientos farmacológicos (1).

En este sentido, el sistema de evaluación de salud articular HJHS 2.1, permite la evaluación de las articulaciones de tobillos, rodillas y codos desde el punto de vista de la función

clínica, mediante 9 elementos, inflamación (puntuación 0-3), duración de la inflamación (puntuación 0-1), atrofia muscular (puntuación 0-2), dolor articular (puntuación 0-2), crepitantes (puntuación 0-2), pérdida de flexión (puntuación 0-3), pérdida de extensión (puntuación 0-3), fuerza (puntuación 0-4) y marcha global (puntuación 0-3) proporcionando una puntuación total (la puntuación más alta es peor; máx.=124 puntos), puntuaciones específicas conjuntas y una puntuación global de marcha los cuales son evaluados por personal calificado mediante examen físico y que se ha implementado como escala de evaluación para pacientes en edad pediátrica (3,4) raíz de la baja variabilidad interobservador y alta confiabilidad así como por su capacidad para diferenciar entre la hemofilia grave de la leve y moderada e incluso entre pacientes tratados con profilaxis y los tratados a demanda (4).

Por otro lado, las pautas HEAD-US, evalúan los daños en codos, rodillas y tobillos mediante la evaluación sistemática por ultrasonido teniendo 3 marcadores principales entre ellos sinovitis (puntuación 0-2), cartílago destruido (puntuación 0-4) y hueso subcondral destruido (puntuación 0-2), con una puntuación máxima de 8 puntos por articulación; en la cual cuanto mayor es la puntuación, más evolucionado es el proceso articular degenerativo, esta es realizada por un médico radiólogo capacitado con apoyo de ultrasonido (5). Siendo de gran utilidad para la detección de la hemofilia subclínica en niños (6).

En este sentido, la evaluación del estado articular en niños mediante las pautas del HJHS 2.1 y HEAD-US de manera independiente y comparando entre dichas pautas han sido muy relevantes no solo para evaluar el estado articular *per se*, sino también el impacto de la profilaxis primaria en el estado articular de los niños con hemofilia.

Ejemplo de ello, es el estudio realizado por Groen W. y colaboradores en el 2011, quienes evaluaron la estructura física y la función articular de pacientes con Hemofilia A o B de entre 4 a 16 años y sin distinción de tipo de tratamiento, provenientes de cinco centros de tratamiento en Europa, Estados Unidos y Canadá empleando las pautas del HJHS versión 1.0, en cual el máximo puntaje es de 148 puntos y donde entre mayor sea el puntaje, mayor es la afección articular. (7) Groen W y colaboradores, reportaron que la mediana total de la evaluación HJHS 1.0 de 6 articulaciones, fue de 5 (RIC (rango intercuantil) = 1–12, rango

0-43), con una mediana de calificación para los codos de 0 (RIC = 0-1, rango 0-18), observándose que el 61% de las evaluaciones en codos presentaron un valor de calificación HJHS 1.0 de 0, para las rodillas la mediana de calificación fue de 1 (RIC = 0-3, rango 0-14), con un 46% de evaluaciones con valor 0 de calificación HJHS 1.0, mientras que los tobillos destacaron con una mediana de 2 (RIC = 0-6, rango 0-23), siendo esta la articulación con una menor proporción de evaluaciones iguales a 0 (29% con calificación HJHS 1.0 de 0), y la articulación con mayor frecuencia de hemartrosis (mediana acumulada 2, RIC= 0-6, rango 0-120), fue en esta articulación que los elementos clave del examen físico HJHS 1.0 mostraron correlaciones moderadas con las tareas funcionales. Así mismo se observó una detección positiva-entre el número total estimado de hemorragias articulares a lo largo de la vida y la puntuación total de HJHS 1.0 ($p = 0.51$) pero no se encontró relación entre la edad y las puntuaciones totales o específicas de HJHS 1.0 concluyendo que las anomalías leves en la evaluación del tobillo por HJHS 1.0 pueden conducir a la pérdida funcional. Por lo tanto, las articulaciones del tobillo pueden merecer una atención especial en el seguimiento de estos niños (7)

En el 2022, Domen Plut y colaboradores evaluaron la fiabilidad de la ecografía para la evaluación de la artropatía hemofílica en niños en comparación con la resonancia magnética nuclear (RMN), se incluyeron a todos los niños de 6 años o más con hemofilia severa de Eslovenia, en los cuales se realizó ecografía en ambos codos, rodillas y tobillos y se compararon los resultados con la resonancia magnética como estándar de referencia. Concluyendo que el método HEAD-US es una herramienta fiable para la detección y cuantificación de la artropatía hemofílica en niños ($r = 0.849$ en codos , $r = 1$ en rodillas, $r = 0.842$ en tobillos) en comparación con la RMN (6).

Por su parte, estudios como el realizado por Måseide y colaboradores en el 2020, son ejemplos donde se muestra que ambas escalas pueden ser complementarias para la evaluación del estado articular, particularmente para la artropatía temprana en la hemofilia moderada. En dicho estudio compararon la capacidad para la detección temprana de artropatía en 118 pacientes nórdicos con hemofilia moderada A y hemofilia moderada B, con la aplicación de los parámetros de HEAD-US y HJHS 2.1; obteniendo que HEAD-US detectó degeneración del cartílago (14%) e irregularidades óseas (13%) con el doble de frecuencia que la hipertrofia sinovial (6 %). Los hallazgos recurrentes de HJHS 2.1

incluyeron crepitación con el movimiento en las rodillas (39 %) y pérdida de flexión (23 %) y extensión (13 %) en los tobillos, concluyendo de esta manera que HEAD-US correlaciona fuertemente con HJHS 2.1 en todas las articulaciones. Mientras que la crepitación con el movimiento se informó con frecuencia a pesar de la normalidad del HEAD-US, por lo que no refleja necesariamente artropatía, por lo tanto, se concluyó que HEAD-US mejora la evaluación conjunta en hemofilia moderada (8).

Marcel Prasetyo en el 2021 realizó un estudio con datos primarios recopilados de 120 pacientes de Indonesia con hemofilia A, con el objetivo principal de evaluar la correlación entre HEAD-US y HJHS 2.1 en pacientes con hemofilia con daño articular en Indonesia. La edad media de los participantes fue de 9,3 años (5-14 años). La puntuación media de HEAD-US fue 8 (1-28) y la mayoría de las anomalías articulares se encontraron en los tobillos. La puntuación media de HJHS 2.1 fue 3 (0-35), y la mayoría de las anomalías articulares se encontraron en las rodillas. Hubo una correlación moderada entre HEAD-US y la puntuación HJHS 2.1. Concluyendo que HEAD-US puede proporcionar valor adicional en la evaluación anatómica de la articulación y podría ser complementario a HJHS 2.1 en la evaluación del estado de la articulación en pacientes con hemofilia (9).

La validación de HJHS 2.1 ha demostrado que es una herramienta de evaluación física lo suficientemente sensible como para detectar los primeros signos sutiles de daño en las articulaciones, siendo apropiado para controlar el cambio articular a lo largo del tiempo; así mismo se ha mostrado una correlación moderada con HEAD US en pacientes con hemofilia A y B. Siendo la principal diferencia entre ambas, que HEAD-US puede proporcionar un valor adicional en la detección de cambios articulares anatómicos antes de que se observe clínicamente cualquier anomalía, mientras que HJHS 2.1 es mejor para evaluar el estado funcional, sugiriendo de esta manera en la medida de lo posible realizarse como complemento entre sí en la evaluación del paciente con artropatía hemofílica(6–9).

Planteamiento del problema.

La hemofilia es un trastorno en el que la sangre no coagula normalmente secundario a la deficiencia total o parcial o la ausencia de los factores de coagulación VIII o IX (2). La

clasificación de la hemofilia se basa en los niveles de actividad plasmática del factor VIII o IX clasificándose en leve cuando existe una deficiencia de factor de entre 5 y 40%, moderada cuando existe una deficiencia de factor de entre 1 y <5% y grave cuando existe una deficiencia de factor <1%. De esta manera la gravedad del sangrado en pacientes con hemofilia es proporcional a la cantidad de actividad residual del factor en la sangre. Clínicamente se manifiesta mediante hemorragias espontáneas que suelen afectar principalmente las articulaciones, siendo las rodillas, tobillos y codos las áreas más comunes (1). Estas hemorragias crónicas ocasionan lesiones en las articulaciones, conocidas como artropatías, las cuales generan una inflamación permanente causando rigidez y dolor incapacitante, limitando la funcionalidad del paciente (1).

La resonancia magnética es la técnica que permite evaluar de forma más precisa los cambios tempranos y lesiones menos avanzadas; sin embargo, constituye una tecnología costosa, tardada y difícil de usar en caso de niños pequeños debido a la incapacidad de permanecer tranquilos durante el estudio, conllevando a la necesidad de requerir sedación para la realización de esta (2). Por ende en la actualidad se dispone de sistemas de puntaje para la evaluación de la artropatía hemofílica como son la escala de salud articular 2.1 (HJHS 2.1 *Hemophilia Joint Health Score*) y la detección temprana de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US) los cuales permiten detectar derrame articular, enfermedad articular precoz y enfermedad articular subclínica siendo herramientas muy útiles para el seguimiento clínico y la adaptación de los tratamientos farmacológicos (1).

Sin embargo, a pesar de los avances en el tratamiento hematológico de la hemofilia, en nuestro país persiste una alta frecuencia de artropatía hemofílica. Esto se debe a que el diagnóstico temprano de esta afección sigue siendo un desafío para los clínicos que atienden a estos pacientes, lo que genera que los pacientes ante un mal abordaje y seguimiento puedan desarrollar discapacidad, como contracturas, atrofia muscular y deformidades, provocando la pérdida de movilidad y dolor. En el Hospital del Niño Morelense, esta situación genera un impacto significativo en la calidad de vida del paciente, limitando su capacidad para trabajar, estudiar, participar en actividades recreativas y socializar. Estas limitaciones pueden desencadenar sentimientos de frustración, aislamiento

y depresión, lo que conlleva a la necesidad de atención especializada, tratamiento a largo plazo y los costos asociados con el manejo de esta enfermedad.

Como resultado, los hospitales enfrentan dificultades debido a la necesidad de proporcionar un tratamiento continuo, manejar sangrados recurrentes, llevar a cabo procedimientos y cirugías complejas, proporcionar terapia de rehabilitación y asignar recursos especializados para garantizar una atención integral a estos pacientes. Ante esta situación, en el Hospital del Niño Morelense, se han implementado evaluaciones ultrasonográficas a través de la HEAD-US y evaluaciones clínico-funcionales utilizando la escala HJHS 2.1, la cual en estudios anteriores (4,5,8–10) ha demostrado ser equiparable en términos de validez y sensibilidad con la HEAD-US. Esto conlleva a un ahorro de tiempo, insumos y recursos humanos. Por lo tanto, se propone llevar a cabo una comparación entre ambas escalas con el objetivo de identificar las principales diferencias en las evaluaciones y se recomienda que en el futuro se complementen en el seguimiento clínico y la evaluación global de las articulaciones, así como en la detección temprana de la artropatía hemofílica. Esto contribuirá a reducir la progresión degenerativa de la enfermedad y las limitaciones funcionales y físicas asociadas.(11).

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el estado articular de los pacientes con hemofilia A y B, evaluado por medio de la escala HJHS 2.1 y HEAD US en el Hospital del Niño Morelense?

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Definición.

La hemofilia A y la hemofilia B son trastornos congénitos causados por la deficiencia o ausencia de cualquiera de las dos proteínas de la coagulación: el factor VIII (FVIII) para la hemofilia A (codificado por F8) y el factor IX (FIX) para la hemofilia B (codificado por F9). El grado de gravedad está determinado por el tipo de mutación causante. Tanto la hemofilia A como la hemofilia B, son trastornos recesivos ligados al cromosoma X y afectan casi exclusivamente a hombres y niños (12).

Sin embargo, tanto el gen F8 como el gen F9 son propensos a nuevas mutaciones, y alrededor del 30% de todos los casos son el resultado de variantes genéticas espontáneas.

Epidemiología.

La incidencia mundial de la hemofilia A, se ha estimado en 17.1 casos por cada 100,000 hombres nacidos vivos, mientras que en el caso de la hemofilia B es de 3.8 casos por cada 100,000 hombres nacidos vivos. Según datos de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) hasta el año 2019, se encontraban registrados 324,648 pacientes con hemofilia en 115 países (1). Se estima que la hemofilia A representa entre el 80% y el 85% de todos los casos de hemofilia, mientras que la hemofilia B corresponde al 15%-20% restante. La prevalencia al nacer se calcula en 24.6 casos por cada 100,000 varones para todos los tipos de gravedad de la hemofilia A (9.5 casos para la hemofilia A grave) y 5.0 casos por cada 100,000 varones para todos los tipos de gravedad de la hemofilia B (1.5 casos para la hemofilia B grave) (13).

Según datos de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana, A.C., para enero de 2016 se tenían registrados 5,221 pacientes con hemofilia en México, además de aproximadamente 1,092 madres portadoras (1).

Cuadro clínico.

El fenotipo característico de la hemofilia es la tendencia hemorrágica. La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas en la hemofilia generalmente se correlaciona con el grado de deficiencia de factor de coagulación (1).

Tabla 1. Clasificación de la hemofilia de acuerdo a su gravedad

Gravedad	Nivel de factor	Episodios
Grave	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal	Hemorragias en articulaciones o predominantemente en ausencia de identificables.
Moderada	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1-5% de lo normal	Hemorragias ocasionales; hemorragias prolongadas por traumatismos menores.
Leve	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) o 5-	Hemorragias graves por traumatismos o

	<40% de lo normal	cirugías mayores; hemorragias espontáneas poco comunes.
--	-------------------	---

Diagnóstico.

Existen tres escenarios clínicos principales que pueden llevar al diagnóstico de hemofilia: antecedentes familiares positivos de la enfermedad, historial de sangrado anormal en el individuo o en familiares cercanos, o el hallazgo inesperado de pruebas de coagulación anormales (12).

La baja frecuencia de los episodios hemorrágicos en pacientes con deficiencia leve del factor a menudo provoca un retraso en el tratamiento, lo que resulta en una terapia prolongada o complicaciones adicionales. La mediana de edad en el momento del diagnóstico de hemofilia grave es de 12 a 18 meses; la hemofilia leve puede diagnosticarse incluso durante la edad adulta, si no se conoce o no existe un historial familiar positivo (12).

Cualquiera que sea el escenario que lleve a la sospecha de hemofilia, el diagnóstico definitivo se realiza mediante la medición de la actividad de coagulación residual de FVIII y FIX(12). Sin embargo, el uso de pruebas de detección, como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), o pruebas de la función plaquetaria, se considera útil para identificar la posible causa de la hemorragia (1). Es importante tener en cuenta que los resultados normales de las pruebas de detección, no excluyen la posibilidad de que exista un trastorno de la coagulación clínicamente relevante.

Aunque la gravedad de la hemofilia se define por las manifestaciones hemorrágicas generales, el fenotipo clínico individual varía dentro de cada grupo. En general, los pacientes con hemofilia severa son diagnosticados antes de los 2 años de edad. Sin embargo, los individuos con hemofilia leve pueden permanecer sin diagnosticar durante varios años, ya que algunos solo manifiestan síntomas hemorrágicos en el momento de las lesiones o asociados con la cirugía (12).

Tratamiento hematológico.

El pilar de la terapia de la hemofilia es el reemplazo del factor de coagulación deficiente para lograr niveles adecuados que detengan o prevengan el sangrado. Siempre que sea posible, se debe reemplazar únicamente el factor deficiente específico, evitando así la administración de proteínas innecesarias, incluidos los agentes que pueden tener problemas de seguridad no deseados o un potencial trombótico(12).

Profilaxis.

La profilaxis en la hemofilia, implica la administración periódica de productos terapéuticos con el objetivo de mantener la hemostasia y prevenir hemorragias, especialmente en las articulaciones, lo que podría dar lugar a artropatía y discapacidad.

Tabla 2 Profilaxis convencional con factor para las hemofilias A y B, definida según el momento en el que se inicia la profilaxis.

Profilaxis primaria	Profilaxis continua periódica iniciada en ausencia de enfermedad articular documentada, determinada mediante examen físico y/o estudios de imágenes, y antes de la segunda hemorragia articular clínicamente evidente y de los 3 años.
Profilaxis secundaria	Profilaxis continua periódica iniciada después de 2 o más hemorragias articulares, pero antes de la aparición de enfermedad articular; generalmente a los 3 años o después.
Profilaxis terciaria	Profilaxis continua periódica iniciada después de la aparición de enfermedad articular documentada. La profilaxis terciaria generalmente se refiere a la profilaxis iniciada en la edad adulta.

Los agentes de desvío, circunvaladores o de puenteo se utilizan para el tratamiento y la prevención de complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia A o B que presentan aloanticuerpos (llamados inhibidores) del FVIII o del FIX, los cuales generalmente neutralizan la función de los CFC infundidos(13).

El factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) es un agente de desvío que promueve la coagulación mediante vías dependientes e independientes del factor tisular. El concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) se usa para tratar pacientes con hemofilia A e inhibidores, y contiene principalmente FII no activado (protrombina), FIX, FX y principalmente FVII activado. El plasma fresco congelado contiene todos los factores de la

coagulación y, a veces, se utiliza para tratar deficiencias de factores de la coagulación. El crioprecipitado contiene cantidades significativas de FVIII (alrededor de 3-10 UI/mL), FVW, fibrinógeno y FXIII, pero no FIX ni FXI (13).

El emicizumab es un anticuerpo quimérico biespecífico dirigido contra la enzima FIXa y el zimógeno FX, que imita la función cofactor del FVIII en pacientes con hemofilia A, con o sin inhibidores, con el objetivo de prevenir hemorragias (14).

El Fitusirán es una terapia de ARN de interferencia específicamente dirigida al ARN mensajero de la antitrombina para suprimir la producción de antitrombina en el hígado. (14)

Otros tipos de agentes pueden ser de gran valor en una proporción importante de casos. Entre estos se cuentan: La desmopresina (DDAVP), siendo un análogo sintético de la vasopresina que incrementa las concentraciones plasmáticas de FVIII y FVW, así como el ácido tranexámico el cual es un agente antifibrinolítico y por último el ácido épsilon aminocaproico (AEAC), similar al ácido tranexámico pero con una vida media plasmática más corta, menor potencia y mayor toxicidad, aunque su uso está menos extendido (13).

Complicaciones

Inhibidores.

Los "inhibidores" son aloanticuerpos IgG exógenos del factor de coagulación VIII (FVIII) o del factor IX (FIX) que neutralizan la función del concentrado de factor de coagulación (CFC) infundido (13). El desarrollo de inhibidores es una de las complicaciones más graves de la terapia de reemplazo y ocurre en aproximadamente el 30 % de las personas con deficiencia grave de FVIII y aproximadamente en el 10 % de aquellos con deficiencia severa de FIX (12).

Entre otros factores de riesgo para la formación de inhibidores en la hemofilia A, se toma en cuenta el historial familiar de inhibidores, ascendencia africana negra, ascendencia hispana, variantes genéticas, tales como, tipo de mutación y genes polimórficos reguladores de la respuesta inmunológica, y exposición intensa al factor de coagulación. Los

inhibidores se miden mediante el ensayo Bethesda o el ensayo modificado Nijmegen-Bethesda. La definición de un inhibidor positivo es un título Bethesda de >0.6 unidades Bethesda (UB) para el FVIII, y de ≥ 0.3 UB para el FIX (13).

Para pacientes con hemofilia A e inhibidores que presenten hemorragias agudas, la FMH recomienda concentrado de FVIII para quienes tengan inhibidores de baja respuesta, y un agente de desvío [factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) o concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa)] para quienes tengan inhibidores de alta respuesta (13).

La hemofilia se caracteriza por hemorragias agudas, de las cuales más del 80% ocurren en el sistema musculoesquelético. En las articulaciones se manifiestan como hemartrosis, siendo las más frecuentemente afectadas la del tobillo, la rodilla y los codos, mientras que las menos frecuentes son las de la cadera, el hombro y la muñeca. En los músculos se manifiestan como hematomas, siendo los más afectados el psoas iliaco y el gastrocnemio (13).

Sinovitis.

Después de una hemartrosis aguda, la membrana sinovial se inflama y puede tornarse hiperémica y friable. Esta sinovitis aguda podría tardar varias semanas en sanar. El tratamiento inadecuado de la sinovitis aguda puede dar lugar a hemartrosis recurrentes y hemorragias subclínicas; la sinovial se inflama de manera crónica y se hipertrofia, volviendo la articulación más propensa a nuevas hemorragias. Se puede establecer un círculo vicioso de hemorragia, pérdida de movimiento articular e inflamación, que en última instancia genera daños en el cartílago articular y en el tejido óseo de forma irreversible, con alteración de la función articular. Cuando este proceso dura más de 3 meses, se conoce como sinovitis crónica (13).

Artropatía hemofílica.

La artropatía hemofílica, puede resultar de una sola hemorragia o de hemorragias recurrentes. Generalmente evoluciona gradualmente de hemartrosis a sinovitis crónica y a extensas erosiones de la superficie articular, culminando en la fase final de destrucción articular, la artropatía hemofílica crónica. A medida que la artropatía empeora, el rango de

movimiento y la inflamación de la articulación a menudo disminuyen debido a la fibrosis progresiva de la sinovial y la cápsula (11). En niños con hemofilia grave, las primeras hemorragias articulares y musculares generalmente ocurren cuando empiezan a gatear y a caminar, habitualmente entre 1 y 2 años, pero algunas veces más tarde durante la infancia (13).

Hemorragia muscular.

Una hemorragia muscular, se define como un episodio hemorrágico en un músculo, determinado clínicamente y/o mediante estudios de imágenes. Generalmente está relacionado con dolor y/o inflamación y discapacidad funcional, por ejemplo, cojeo relacionado con una hemorragia en la pantorrilla. La identificación precoz y el tratamiento adecuado de las hemorragias musculares son importantes para prevenir la contractura permanente, la recurrencia de la hemorragia y una posible formación posterior de pseudotumores (13).

Pseudotumores.

Los pseudotumores se presentan como resultado de hemorragias en tejidos blandos que no recibieron el tratamiento adecuado, generalmente en un músculo adyacente al hueso, que podría resultar afectado de manera secundaria. Un pseudotumor puede crecer de manera masiva, causar presión en las estructuras neurovasculares adyacentes y posiblemente dar lugar a fracturas patológicas (13).

Fracturas.

En cuanto a las fracturas, un paciente con artropatía hemofílica podría correr el riesgo de fracturas en torno a una articulación con pérdida importante del movimiento y en huesos osteoporóticos (13).

Diagnóstico de complicaciones musculoesqueléticas.

En el pasado, el daño articular se evaluaba casi exclusivamente basándose en los hallazgos de rayos X, pero actualmente se prefiere la resonancia magnética porque permite una detección más precisa del compromiso articular en pacientes con hemofilia. Además, la introducción más reciente de la ultrasonografía (US) articular en la práctica clínica del

cuidado de la hemofilia ha hecho posible identificar signos tempranos de artropatía y la presencia y el sitio de sangrado en entornos de punto de atención (14).

La Federación Mundial de Hemofilia, recomienda desde hace años la evaluación del grado de lesión articular utilizando sistemas de puntuación radiológicos y exploración ortopédica. El uso de técnicas de diagnóstico por imágenes hace posible clasificar el proceso degenerativo articular en diferentes estadios clínicos y patológicos. El objetivo es detectar cambios articulares, determinar su gravedad y evaluar el seguimiento de los efectos terapéuticos. Las técnicas más utilizadas son la ecografía, la radiología simple y la resonancia magnética (RM) (11).

En la actualidad se dispone de sistemas de puntaje para la evaluación de la artropatía hemofílica como son la escala de salud articular 2.1 (HJHS 2.1, del inglés Hemophilia Joint Health Score) y la detección temprana de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US, del inglés Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) los cuales permiten detectar derrame articular, enfermedad articular precoz y enfermedad articular subclínica siendo herramientas muy útiles para el seguimiento clínico y la adaptación de los tratamientos farmacológicos (1,15).

Radiografía.

La artropatía hemofílica en etapa inicial se caracteriza radiológicamente por inflamación de los tejidos blandos, y en etapas posteriores, por osteoporosis yuxtaarticular, lesiones óseas con crecimiento excesivo de la epífisis y daño del cartílago. Inicialmente, esto se visualiza como un estrechamiento del espacio articular, seguido de la pérdida completa del espacio del cartílago y la formación asociada de quistes óseos subcondrales, erosiones óseas e irregularidades en el perfil articular. El sistema de puntuación más utilizado para evaluar la gravedad del daño articular mediante radiografía simple sigue siendo el de Petterson, pero es bien sabido que la radiografía es insensible a los cambios tempranos (14).

Tomografía computarizada.

La tomografía computarizada es altamente sensible para detectar cambios óseos, pero no proporciona información detallada sobre la afectación de los tejidos blandos y conlleva una alta exposición a radiación ionizante (14).

Resonancia magnética.

La resonancia magnética permite una evaluación temprana de la afectación de los tejidos blandos, los quistes subcondrales y el daño del cartílago. Se han propuesto dos sistemas de puntuación principales: la puntuación de Denver y el sistema del Grupo de Estudio de Profilaxis Internacional, aunque no se ha alcanzado un consenso internacional. Sin embargo, su costo elevado y la falta de disponibilidad en entornos de atención primaria presentan limitaciones adicionales, incluida la posible necesidad de sedación en niños y su menor conveniencia para evaluaciones conjuntas múltiples y exámenes de seguimiento en serie (11,14).

Ultrasonido.

La ecografía articular tiene varias ventajas sobre la radiografía simple, ya que no implica radiación ionizante y proporciona información detallada sobre los tejidos blandos. También supera a la resonancia magnética en ciertos aspectos, ya que no requiere sedación en niños, es más rápida, menos costosa y está disponible en entornos de atención primaria. Es especialmente útil para identificar anomalías tisulares asociadas con el dolor articular en pacientes con hemofilia, así como para detectar de manera rápida y precisa la presencia de hemorragias articulares, lo que facilita el diagnóstico diferencial entre la hemartrosis aguda y el seguimiento de la artropatía crónica (14).

Las pautas HEAD-US, evalúan los daños en codos, rodillas y tobillos mediante la evaluación sistemática por ultrasonido teniendo 3 marcadores principales entre ellos sinovitis (puntuación 0-2), cartílago (puntuación 0-4) y hueso subcondral (puntuación 0-2), con una puntuación máxima de 8 puntos por articulación; en la cual cuanto mayor es la puntuación, más evolucionado es el proceso articular degenerativo, esta es realizada por un médico radiólogo capacitado con apoyo de ultrasonido (5). Siendo de gran utilidad para la detección de la hemofilia subclínica en niños (6).

En el 2022, Domen Plut y colaboradores evaluaron la fiabilidad de la ecografía para la evaluación de la artropatía hemofílica en niños en comparación con la resonancia magnética nuclear (RMN), se incluyeron a todos los niños de 6 años o más con hemofilia severa de Eslovenia, en los cuales se realizó ecografía en ambos codos, rodillas y tobillos y

se compararon los resultados con la resonancia magnética como estándar de referencia. Concluyendo que el método HEAD-US es una herramienta fiable para la detección y cuantificación de la artropatía hemofílica en niños en comparación con la RMN. La alta especificidad y sensibilidad (81,8% y 98%) confirman la eficacia del método para identificar la presencia de hemorragias articulares, mientras que la alta correlación demuestra que también es confiable en la cuantificación y seguimiento de la progresión de la enfermedad (6).

Puntaje de salud articular.

La evaluación del estado de salud musculoesquelético del paciente con hemofilia solía estar limitada a la evaluación por laboratorio (niveles de factor VIII y IX), escalas clínicas de mejora (como frecuencia de sangrados), escalas de morbilidad (asociadas con artropatía) y de mortalidad, así como algunas escalas basadas en estudios de imagen. Sin embargo, con el establecimiento de nuevos estándares de atención para los pacientes con hemofilia, es importante considerar escalas de medición clínica para poder detectar y cuantificar la enfermedad articular y el grado de discapacidad del paciente.

El Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia (HJHS, por su sigla en inglés) es el instrumento más estudiado para el examen físico en niños y adultos con hemofilia (13). En este sentido, el sistema de evaluación de salud articular HJHS 2.1, permite la evaluación de las articulaciones de tobillos, rodillas y codos desde el punto de vista de la función clínica, mediante 9 elementos, inflamación (puntuación 0-3), duración de la inflamación (puntuación 0-1), atrofia muscular (puntuación 0-2), dolor articular (puntuación 0-2), crepitantes (puntuación 0-2), pérdida de flexión (puntuación 0-3), pérdida de extensión (puntuación 0-3), fuerza (puntuación 0-4) y marcha global (puntuación 0-3) proporcionando una puntuación total (la puntuación más alta es peor; máx.=124 puntos), puntuaciones específicas conjuntas y una puntuación global de marcha los cuales son evaluados por personal calificado mediante examen físico y que se ha implementado como escala de evaluación para pacientes en edad pediátrica (3,4) raíz de la baja variabilidad inter-observador y alta confiabilidad así como por su capacidad para diferenciar entre la hemofilia grave de la leve y moderada e incluso entre pacientes tratados con profilaxis y los tratados a demanda (4).

En este sentido, la evaluación del estado articular en niños mediante las pautas del HJHS 2.1 y HEAD-US de manera independiente y comparando entre dichas pautas han sido muy relevantes no solo para evaluar el estado articular *per se*, sino también el impacto de la profilaxis primaria en el estado articular de los niños con hemofilia.

Ejemplo de ello, es el estudio realizado por Groen W. y colaboradores en el 2011, quienes evaluaron la estructura física y la función articular de pacientes con Hemofilia A o B de entre 4 a 16 años y sin distinción de tipo de tratamiento, provenientes de cinco centros de tratamiento en Europa, Estados Unidos y Canadá empleando las pautas del HJHS versión 1.0, en cual el máximo puntaje es de 148 puntos y donde entre mayor sea el puntaje, mayor es la afección articular. (7) Groen W y colaboradores, reportaron que la mediana total de la evaluación HJHS 1.0 de 6 articulaciones, fue de 5 (RIC (rango intercuantil) = 1–12, rango 0–43), con una mediana de calificación para los codos de 0 RIC = 0-1, rango 0-18), observándose que el 61% de las evaluaciones en codos presentaron un valor de calificación HJHS 1.0 de 0, para las rodillas la mediana de calificación fue de 1 (RIC = 0-3, rango 0-14), con un 46% de evaluaciones con valor 0 de calificación HJHS 1.0, mientras que los tobillos destacaron con una mediana de 2 (RIC = 0–6, rango 0-23), siendo esta la articulación con una menor proporción de evaluaciones iguales a 0 (29% con calificación HJHS 1.0 de 0), y la articulación con mayor frecuencia de hemartrosis (mediana acumulada 2, RIC= 0-6, rango 0-120), fue en esta articulación que los elementos clave del examen físico HJHS 1.0, mostraron correlaciones moderadas con las tareas funcionales. Así mismo, se observó una asociación positiva relativamente fuerte entre el número total estimado de hemorragias articulares a lo largo de la vida y la puntuación total de HJHS 1.0 ($p = 0.51$), pero no se encontró correlación entre la edad y las puntuaciones totales o específicas de HJHS 1.0 concluyendo que las anomalías leves en la evaluación del tobillo por HJHS 1.0 pueden conducir a la pérdida funcional. Por lo tanto, las articulaciones del tobillo pueden merecer una atención especial en el seguimiento de estos niños (7).

Por su parte, estudios como el realizado por Måseide y colaboradores en el 2020, son ejemplos donde se muestra que ambas escalas pueden ser complementarias para la evaluación del estado articular, particularmente para la artropatía temprana en la hemofilia

moderada. En dicho estudio, compararon la capacidad para la detección temprana de artropatía en 118 pacientes nórdicos con hemofilia moderada A y hemofilia moderada B, con la aplicación de los parámetros de HEAD-US y HJHS 2.1; obteniendo que HEAD-US detectó degeneración del cartílago (14%) e irregularidades óseas (13%) con el doble de frecuencia que la hipertrofia sinovial (6 %). Los hallazgos recurrentes de HJHS 2.1 incluyeron crepitación con el movimiento en las rodillas (39 %) y pérdida de flexión (23 %) y extensión (13 %) en los tobillos, concluyendo de esta manera que HEAD-US correlaciona fuertemente con HJHS 2.1 en todas las articulaciones. Mientras que la crepitación con el movimiento se informó con frecuencia a pesar de la normalidad del HEAD-US, por lo que no refleja necesariamente artropatía, por lo tanto, se concluyó que HEAD-US mejora la evaluación conjunta en hemofilia moderada (8).

Marcel Prasetyo en el 2021, realizó un estudio con datos primarios recopilados de 120 pacientes de Indonesia con hemofilia A, con el objetivo principal de evaluar la correlación entre HEAD-US y HJHS 2.1 en pacientes con hemofilia con daño articular en Indonesia. La edad media de los participantes fue de 9,3 años (5-14 años). La puntuación media de HEAD-US fue 8 (1-28) y la mayoría de las anomalías articulares se encontraron en los tobillos. La puntuación media de HJHS 2.1 fue 3 (0-35), y la mayoría de las anomalías articulares se encontraron en las rodillas. Hubo una correlación moderada entre HEAD-US y la puntuación HJHS 2.1. Concluyendo que HEAD-US puede proporcionar valor adicional en la evaluación anatómica de la articulación y podría ser complementario a HJHS 2.1 en la evaluación del estado de la articulación en pacientes con hemofilia (9).

La validación de HJHS 2.1, ha demostrado que es una herramienta de evaluación física lo suficientemente sensible como para detectar los primeros signos sutiles de daño en las articulaciones siendo apropiado para controlar el cambio articular a lo largo del tiempo; así mismo, se ha mostrado una correlación moderada con HEAD US en pacientes con hemofilia A y B. Siendo la principal diferencia entre ambas que HEAD-US puede proporcionar un valor adicional en la detección de cambios articulares anatómicos antes de que se observe clínicamente cualquier anomalía, mientras que HJHS 2.1 es mejor para evaluar el estado funcional, sugiriendo de esta manera en la medida de lo posible realizarse como complemento, entre sí en la evaluación del paciente con artropatía hemofílica (6–9).

Tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas

La prevención y el tratamiento de complicaciones musculoesqueléticas en personas con hemofilia son fundamentales para su salud, autonomía y calidad de vida. En todos los casos de hemorragias musculoesqueléticas, el tratamiento adecuado generalmente requiere una combinación de terapia con factor de coagulación de reemplazo y fisioterapia con un fisioterapeuta experto para lograr una recuperación funcional completa(13). Dentro del enfoque integral de tratamiento, se encuentra el manejo del dolor, para el cual se pueden utilizar paracetamol/acetaminofén, inhibidores selectivos de la COX-2, tramadol y analgésicos opioides, que han demostrado eficacia con pocos efectos adversos (16). El indicador más importante de la eficacia de la terapia hemostática es la frecuencia de las hemorragias, especialmente las articulares y musculares, y se utiliza como parámetro para las decisiones de tratamiento y como pronóstico de los resultados musculoesqueléticos a largo plazo. La profilaxis en la hemofilia implica la administración periódica de productos terapéuticos con el objetivo de mantener la hemostasia y prevenir hemorragias, particularmente en las articulaciones, que pueden dar lugar a artropatía y discapacidad (13).

Tratamiento Rehabilitatorio

Para personas con hemofilia que experimentan una hemorragia articular o muscular, la FMH recomienda seguir los principios PRICE (protección, reposo, hielo, compresión y elevación), además de aumentar el nivel de factor. Se aconseja la fisioterapia bajo la supervisión de un centro de tratamiento de hemofilia durante todo el proceso de rehabilitación, con ejercicios progresivos para llegar a cargar todo el peso corporal y lograr una recuperación funcional completa (11,15).

Desafíos y futuras direcciones.

Actualmente se encuentran en modalidad de ensayos clínicos múltiples terapias, tales como los anticuerpos anti-IVFT los cuales se unen al dominio K2 o tanto al dominio K1 como K2 del IVFT, rescatando así de la inhibición al FXa y al FVIIa. El Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) contra TFPI. El Marstacimab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) anti-TFPI dirigido contra el dominio K2 de TFPI y finalmente, MG1113 es un anticuerpo anti-TFPI recombinante (13).

Recientemente el desarrollo clínico de la terapia genética para la hemofilia se ha centrado en vectores adeno-virales recombinantes (AAV). El AAV es un parvovirus sin envoltura que sirve como vector viral no patógeno y no integrador, típicamente con un serotipo dirigido a hepatocitos y una ingeniería de cápside dirigida. Una vez que el transgén está dentro de las células, pueden producirse dos pasos claves en la expresión genética durante la transcripción y traducción. Las células utilizarán el nuevo transgén para producir proteínas funcionales del factor de coagulación y liberarlas en el torrente sanguíneo (17–19).

III. JUSTIFICACIÓN

En el Hospital del Niño Morelense, se brinda atención integral a pacientes diagnosticados con hemofilia, los cuales están incluidos en la categoría de gastos catastróficos por parte del Instituto Nacional de Salud y Bienestar. Hasta el año 2023, se habían diagnosticado un total de 22 pacientes; de ellos, el 72.7% pertenecen a hemofilia A y el 27.3% a hemofilia B. Dentro de este grupo, el 54.2% se encuentra bajo tratamiento con esquema de profilaxis secundaria utilizando terapia de reemplazo de factor o terapia sin factor de reemplazo (Emicizumab). Desde el año 2021 los pacientes son evaluados como parte del seguimiento rutinario del estado de las articulaciones y de detección temprana de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US) y desde el año 2023 se incluyó el Puntaje de Salud Articular de Hemofilia (HJHS 2.1), sin embargo, como se menciona en apartados previos, no se ha hecho un análisis global de los resultados arrojados por dichas evaluaciones, lo cual limita la comprensión de las características de dichos pacientes y se desconoce el rendimiento de ambas estrategias de evaluación y e impacto real en el seguimiento de los pacientes del HNM.

Este proyecto, pretende no solo cubrir una falta de conocimiento sino también conocer el éxito de nuestro tratamiento terapéutico empleado y con base a los resultados obtenidos en razón del estado articular conseguir el máximo beneficio en las intervenciones terapéuticas.

Esto contribuirá a reducir la progresión degenerativa de la enfermedad y las limitaciones funcionales y físicas asociadas representado por sí mismo una disminución en insumos, costos y recurso humano (11).

IV. HIPÓTESIS

Los pacientes con hemofilia A y B en el Hospital del Niño Morelense presentan una alta frecuencia de afectación articular al ser evaluados mediante la escala HJHS 2.1 y el sistema HEAD US, sin diferencias significativas en la detección del daño articular entre ambos métodos.

V. OBJETIVOS

Objetivo general.

Analizar los resultados de la evaluación del estado articular de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en el Hospital del Niño Morelense a través de las escalas HEAD US y HJHS 2.1.

Objetivos específicos.

1. Describir las características clínicas, paraclínicas y sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B en el Hospital del Niño Morelense.
2. Conocer el estado articular de los pacientes con hemofilia A y B mediante el puntaje de salud articular para la hemofilia (HJHS 2.1) y técnica ecográfica HEAD-US.
3. Comparar el estado articular entre pacientes con hemofilia A y B mediante el puntaje de salud articular para la hemofilia (HJHS 2.1) y técnica ecográfica HEAD-US.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio.

Se trata de un estudio retrospectivo, comparativo, transversal, observacional. Se identifica a los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B tratados en el servicio de hematología del Hospital del Niño Morelense, durante el período 01 de enero del 2021 a 31 diciembre del 2023. En dichos pacientes se propone comparar retrospectivamente la evaluación del estado articular de codos, tobillos y rodillas mediante las pautas de las guías HEAD US y HJHS 2.1, para este fin se obtendrá del historial clínico electrónico Histoclin (v3.0.4.4106) del paciente la información referente a tipo de hemofilia, fecha de inicio de tratamiento, tratamiento profiláctico emitidos por parte del servicio de Hematología pediátrica, el puntaje HEAD US emitido por el servicio de Imagenología y el puntaje HJHS 2.1 emitido por el servicio de Rehabilitación así mismo se compararan los resultados obtenidos por cada guía entre pacientes y grupo de pacientes por tipo de hemofilia.

Variables.

Edad al diagnóstico: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la confirmación de la patología. En este proyecto esta variable se calculará por la diferencia en años de la fecha de nacimiento y la fecha de confirmación diagnóstico que se encuentra en la nota médica de hematología realizada por el médico tratante (20).

Tipo de hemofilia: Clasificación del trastorno de la coagulación, ligado al cromosoma X, con relación a la deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII) (hemofilia A) o de factor IX (FIX) (hemofilia B). Estos se obtienen en base a la evaluación de los niveles de actividad plasmática del factor VIII o IX. En el Hospital del Niño Morelense la evaluación de esta variable es realizada por un laboratorio externo (es decir, la prueba es subrogada) y es el laboratorio externo quien emite el resultado de los niveles de actividad plasmática del factor VIII o IX dicha hoja de resultado es cargada al historial clínico del paciente, para fines de este proyecto se trabajará con la definición anteriormente mencionada de esta variable y el valor se obtendrá a partir del reporte emitido por el laboratorio externo que se encuentra en el historial clínico del paciente (1).

Gravedad de hemofilia: Clasificación del nivel de deficiencia de factor de coagulación, definiéndose como leve de entre 5% y 40% de deficiencia del factor, moderada entre 1% y <5% de deficiencia del factor y grave <1% de deficiencia del factor (1). En el Hospital del Niño Morelense la evaluación de esta variable es realizada por un laboratorio externo (es decir, la prueba es subrogada) y es laboratorio externo quien emite el resultado en porcentaje de deficiencia del factor dicha hoja de resultado es cargada al historial clínico del paciente, para fines de este proyecto se trabajara con la definición anteriormente mencionada de esta variable y el valor se obtendrá a partir del reporte emitido por el laboratorio externo que se encuentra en el historial clínico del paciente (1).

Tipo de tratamiento profiláctico: Clasificación del tipo de esquema terapéutico realizado en este caso puede ser terapia de reemplazo de factor (factor VIII plasmático, factor IX plasmático, factor VIII recombinante, factor IX recombinante) o terapia sin factor de reemplazo (Emicizumab). En el Hospital del Niño Morelense se otorga de manera periódica terapia de reemplazo de factor (factor VIII plasmático, factor IX plasmático, factor VIII recombinante, factor IX recombinante) o terapia sin factor de reemplazo (Emicizumab), el tipo de tratamiento se registra en la nota medica de hematología. En este proyecto la variable se define tal cual lo mencionado anteriormente se clasificará como con terapia de reemplazo de factor y terapia sin reemplazo de factor, este valor se obtendrá de la nota del servicio de hematología (1).

Fecha de inicio de tratamiento: Tiempo en la cual se inició un plan terapéutico para controlar la hemofilia (1). En el Hospital del Niño Morelense se define como la fecha en que se inicia la terapia de reemplazo de factor (factor VIII plasmático, factor IX plasmático, factor VIII recombinante, factor IX recombinante) o terapia sin factor de reemplazo (Emicizumab), la cual se registra en la nota medica de hematología, utilizándose en este proyecto para comparar y evaluar el daño articular una vez instaurado el tratamiento correspondiente (1).

Puntaje HEAD US: Escala que evalúa la membrana sinovial, el cartílago y el hueso subcondral en codos, rodillas y tobillos, la cual tiene tres marcadores para las articulaciones sinovitis (puntuación 0-2), cartílago (puntuación 0-4) y hueso subcondral (puntuación 0-2),

con una puntuación máxima de 8 puntos por articulación; cuanto mayor es la puntuación, más evolucionado es el proceso articular degenerativo(8). En el Hospital del Niño Morelense el puntaje HEAD US se realiza por el servicio de imagenología mediante ultrasonido la cual evalúa tres marcadores para las articulaciones principalmente afectadas (rodillas, codos y tobillos): sinovitis (puntuación 0-2), cartílago (puntuación 0-4) y hueso subcondral (puntuación 0-2), con una puntuación máxima de 8 puntos por articulación; a mayor puntuación mayor daño articular, el cual se registra en la nota medica de hematología, utilizándose en este proyecto la variable se define tal cual lo mencionado anteriormente, su valor se tomara de la nota emitida por el servicio de Rehabilitación y se registrará el puntaje de evaluación de cada articulación así como el puntaje global de la guía(8).

Puntaje HJHS 2.1: Escala que mide la salud de las articulaciones, mediante la evaluación de las articulaciones de tobillos, rodillas y codos desde el punto de vista de la función clínica, mediante 9 elementos inflamación (puntuación 0-3), duración de la inflamación(puntuación 0-1), atrofia muscular (puntuación 0-2), dolor articular (puntuación 0-2), crepitantes (puntuación 0-2), perdida de flexión (puntuación 0-3), perdida de extensión (puntuación 0-3), fuerza (puntuación 0-4) y marcha global (puntuación 0-3) proporcionando una puntuación total (la puntuación más alta es peor; máx.=124 puntos), puntuaciones específicas conjuntas y una puntuación global de marcha (1). En el Hospital del Niño Morelense el puntaje de salud articular se realiza por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos evaluando 9 elementos inflamación (puntuación 0-3), duración de la inflamación (puntuación 0-1), atrofia muscular (puntuación 0-2), dolor articular (puntuación 0-2), crepitantes (puntuación 0-2), perdida de flexión (puntuación 0-3), perdida de extensión (puntuación 0-3), fuerza (puntuación 0-4) y marcha global (puntuación 0-3) proporcionando una puntuación total (la puntuación más alta es peor; máx.=124 puntos), puntuaciones específicas conjuntas y una puntuación global de marcha. La variable para este proyecto se define tal cual lo mencionado anteriormente, su valor se tomará de la nota emitida por el servicio de Imagenología y se registrará el puntaje de evaluación de cada articulación, así como el puntaje global de la guía (1).

Operacionalización de las variables.

NOMBRE DE LA VARIABLE.	DEFINICIÓN CONCEPTUAL.	TIPO DE VARIABLE.	NIVEL DE MEDICIÓN.	DIMENSIÓN.	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN.
Edad al diagnóstico	Diferencia en años desde el nacimiento de una persona hasta la fecha de diagnóstico de cierta patología (20).	Cuantitativa continua	Razón	0-17 años 11 meses 29 días	Años y meses de vida que han transcurrido desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico de hemofilia	La nota médica de ingreso al servicio de Hematología
Tipo de hemofilia	Clasificación del trastorno de la coagulación, ligado al cromosoma X, en relación a la deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII) (hemofilia A) o de factor IX (FIX) (hemofilia B) (1)	Cualitativa dicotómica	Nominal	Tipo A	Deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII)	Nota médica de hematología registrando el paraclínico con la deficiencia del factor de coagulación VIII o IX.
				Tipo B	Deficiencia de factor de coagulación VIII (FIX)	
Gravedad de hemofilia:	Clasificación del nivel de deficiencia de factor de coagulación, definiéndose como leve de entre 5% y 40% de deficiencia del factor, moderada entre 1% y <5% de deficiencia del factor y grave <1% de deficiencia del factor (1).	Cualitativa	Ordinal	Leve 5-<40%	Reporte de deficiencia de factor de entre 5 y 40%	Nota médica de hematología registrando el paraclínico con la deficiencia del factor de coagulación VIII o IX, así como sus niveles de actividad plasmática
				Moderada 1-5%	Reporte de deficiencia de factor de entre 1 y <5%	
				Grave <1%	Reporte de deficiencia de factor de entre <1%	
Fecha de inicio de tratamiento	Tiempo en el cual se inició un plan terapéutico para controlar la hemofilia(1).	Cuantitativa Discreta	Ordinal	Año, mes y día.	Fecha en que se inicia la terapia de reemplazo de factor (factor VIII plasmático, factor IX plasmático, factor VIII recombinante, factor IX recombinante) o terapia sin factor de reemplazo (Emicizumab).	Nota médica de hematología registrando el inicio de tratamiento con terapia de reemplazo de factor o terapia sin factor de reemplazo.
Tipo de tratamiento profiláctico	Administración periódica de terapia de reemplazo de factor (factor VIII plasmático, factor IX plasmático, factor VIII recombinante, factor IX recombinante) o terapia sin factor de reemplazo (Emicizumab) cuyo objetivo es mantener la hemostasia a fin de evitar hemorragias, particularmente hemorragias articulares, que darían lugar a artropatía y discapacidad (1).	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Terapia de reemplazo de factor	Evidencia en los registros de administración de terapia y orden médica de la indicación de administración de alguno de las siguientes terapias de tratamiento: factor VIII plasmático, factor IX plasmático, factor VIII recombinante, factor IX recombinante	Nota médica de hematología registrando el tipo de tratamiento profiláctico.
				Terapia sin factor de reemplazo	Evidencia en los registros de orden médica de la administración de Emicizumab como tratamiento.	
Puntaje HEAD US en membrana	Escala que evalúa la membrana sinovial, de acuerdo a los criterios de HEAD US(8).	Cualitativa Politémica	ordinal	Ausente/ mínima Leve/ moderada	Resultado de la valoración realizada por el servicio de	Nota médica de imagenología registrando

sinovial				Grave	imagenología mediante ultrasonido del estado de la membrana sinovial. El valor se obtendrá de la nota de imagenología donde se registra el resultado de dicha evaluación como ausente/ mínima, leve/ moderada o grave.	puntaje HEAD US
Puntaje HEAD US en cartílago	Escala que evalúa el cartílago, de acuerdo a los criterios de HEAD US(8).	Cualitativa Politécnica	ordinal	Normal Anormalidades de ecotextura pérdida parcial/completa focalizada del grosor del cartílago que abarca <25% de la superficie blanco. Pérdida parcial/ completa del cartílago que abarca <50% de la superficie blanco. Pérdida parcial/ completa del cartílago que abarca >50% de la superficie blanco. Destrucción completa del cartílago o visualización ausente del cartílago articular en la superficie ósea blanco.	Resultado de la valoración realizada por el servicio de imagenología mediante ultrasonido del cartílago de rodillas, codos y tobillos. El valor se obtendrá de la nota de imagenología donde se registra el resultado de dicha evaluación como: normal, presencia de anomalías de ecotextura pérdida parcial/completa focalizada del grosor del cartílago que abarca <25% de la superficie blanco; pérdida parcial/ completa del cartílago que abarca <50% de la superficie blanco; pérdida parcial/ completa del cartílago que abarca >50% de la superficie blanco; y destrucción completa del cartílago o visualización ausente del cartílago articular en la superficie ósea blanco.	Nota médica de imagenología registrando puntaje HEAD US
Puntaje HEAD US en hueso subcondral	Escala que evalúa el hueso subcondral de acuerdo a los criterios de HEAD US(8).	Cualitativa Politécnica	ordinal	Normal Irregularidades leves del hueso subcondral, con o sin osteofitos iniciales al final de la articulación. Hueso subcondral afectado, con o sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes alrededor de la articulación	Resultado de la valoración realizada por el servicio de imagenología mediante ultrasonido del hueso subcondral. El valor se obtendrá de la nota de imagenología donde se registra el resultado de dicha evaluación como: normal, irregularidades leves del hueso subcondral, con o sin osteofitos iniciales al final de la articulación; hueso subcondral afectado, con o sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes alrededor de la	Nota médica de imagenología registrando puntaje HEAD US

					articulación.	
Resultado de valoración de presencia de inflamación de acuerdo a la guía HJHS 2.1	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cualitativa Politémica	Ordinal	Sin inflamación. Leve. Moderada. Intensa.	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la presencia de inflamación y su grado. El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación donde se registra el resultado de dicha evaluación como: sin inflamación, leve, moderada o intensa.	Nota médica de rehabilitación registrando puntaje HJHS 2.1
Duración de la inflamación de acuerdo a la guía HJHS 2.	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cuantitativa Continua	Ordinal	Meses	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la duración de inflamación. El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación.	
Resultado de valoración de presencia de atrofia de acuerdo a la guía HJHS 2.1	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cualitativa Politémica	Ordinal	Ninguna Leve Severa	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la presencia de atrofia muscular. El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación donde se registra el resultado de dicha valoración como: ninguna, leve y severa.	
Resultado de valoración de presencia dolor articular de acuerdo con la guía HJHS 2.1	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cualitativa Politémica	Ordinal	Sin dolor en el rango de movimiento activo. Sin dolor en el rango de movimiento activo; solamente dolor en la presión suave o en la palpación Dolor en el rango de movimiento activo.	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la presencia de dolor articular. El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación donde se registra el resultado de dicha valoración como: sin dolor en el rango de movimiento activo; sin dolor en el rango de movimiento activo; solamente dolor en la presión suave o en la palpación y dolor en el rango de movimiento activo.	

Resultado de valoración de presencia crepitantes.	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cualitativa Politómica	Ordinal	Ninguna Leve Intensa	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la presencia de crepitantes. El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación dónde se registra el resultado de dicha valoración como: ninguna, leve y severa.
Resultado de valoración de pérdida de flexión y su grado.	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cualitativa Politómica	Ordinal	< 5 grados Pérdida de 5° a 10° Pérdida de 11° a 20° Pérdida de >20°	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la presencia de pérdida de flexión y su grado. El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación dónde se registra el resultado de dicha valoración como: < 5 grados, pérdida de 5° a 10°, pérdida de 11° a 20°, pérdida de >20°
Resultado de valoración de pérdida de extensión y su grado.	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cualitativa Politómica	Ordinal	< 5 grados Pérdida de 5° a 10° Pérdida de 11° a 20° Pérdida de >20°	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la presencia de pérdida de extensión y su grado. El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación dónde se registra el resultado de dicha valoración como: < 5 grados, pérdida de 5° a 10°, pérdida de 11° a 20°, pérdida de >20°
Resultado de valoración de pérdida de fuerza y su grado.	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cualitativa Politómica	Ordinal	Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia máxima Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia moderada. Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia mínima.	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la presencia de pérdida de fuerza y su grado. El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación dónde se registra el resultado de dicha valoración como: mantiene la

				Capaz de completar parcialmente el rango movimiento contra la gravedad o capaz de moverla a través del rango de movimiento o gravedad eliminada o a través de gravedad parcial el rango de movimiento eliminado. Indicios o sin contracción muscular. No evaluable	posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia máxima, mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia moderada, mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia mínima, capaz de completar parcialmente el rango movimiento contra la gravedad o capaz de moverla a través del rango de movimiento o gravedad eliminada o a través de gravedad parcial el rango de movimiento eliminado, indicios o sin contracción muscular, no evaluable.	
Marcha global (caminar, escaleras, correr, salto sobre una pierna)	Valoración en escala que mide la salud de las articulaciones, en el ámbito de la estructura y función corporal (es decir, deterioro), de las articulaciones más comúnmente afectadas por el sangrado en la hemofilia: las rodillas, los tobillos y los codos(1).	Cualitativa Politémica	Ordinal	Todas las actividades se encuentran en los límites normales. Una habilidad no está dentro de los límites normales. Dos habilidades no están dentro de los límites normales. Tres habilidades no están dentro de los límites normales. Ninguna habilidad está dentro de los límites normales. No evaluable	Resultado de la valoración realizada por el servicio de rehabilitación mediante exámenes físicos de la presencia de marcha global (caminar, escaleras, correr, salto sobre una pierna). El valor se obtendrá de la nota de rehabilitación donde se registra el resultado de dicha valoración como: todas las actividades se encuentran en los límites normales, una habilidad no está dentro de los límites normales, dos habilidades no están dentro de los límites normales, tres habilidades no están dentro de los límites normales, ninguna habilidad está dentro de los límites normales, no evaluable	

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en el Hospital del Niño Morelense.

Tamaño de la muestra

Dado que este estudio tiene un enfoque exploratorio, se empleará un muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia de todos los pacientes con hemofilia A y B que cumplan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de Hemofilia A y B moderada y grave, atendidos por el servicio de Hematología del Hospital del Niño Morelense tratados durante el período 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2023.

Expedientes clínicos de pacientes que se encuentren en tratamiento profiláctico durante la realización del estudio.

Expedientes clínicos de pacientes que cuenten con al menos una evaluación HEAD US

Expedientes clínicos de pacientes que cuenten con al menos una evaluación de HJHS 2.1

Criterios de exclusión

Expedientes clínicos de pacientes que tengan más de 6 meses de diferencia entre la realización del HEAD US y el HJHS 2.1

Criterios de eliminación

Expedientes clínicos incompletos con base a la información recabada (tipo de hemofilia, fecha de inicio de tratamiento, tratamiento profiláctico, puntaje HEAD US, puntaje HJHS 2.1)

Métodos.**Procedimientos: procedimiento para obtención y generación de base de datos.**

Se solicitó a la unidad de informática el acceso a los expedientes clínicos de los pacientes; la revisión se realizó por medio del expediente clínico electrónico del Histoclin (v3.0.4.4106) de pacientes ingresados al servicio de hematología en el Hospital del Niño Morelense en el periodo comprendido entre 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2023 que cumplan con los criterios de inclusión establecidos, de los cuales se recolectó la

información realizada del estado articular a los pacientes con diagnóstico de hemofilia a través de HJHS 2.1 y HEAD US.

Se capturó en una base de datos tipo Excel la información referente a la edad al diagnóstico, tipo de hemofilia, fecha de inicio de tratamiento, tipo de tratamiento profiláctico, puntaje HEAD US y puntaje HJHS 2.1.

Plan de análisis de datos.

Se realizó el análisis estadístico descriptivo de los resultados con la finalidad de comparar las diferencias en la evaluación del daño articular por las guías HEAD US y HJHS 2.1. Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión y para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes de cada uno de los resultados obtenidos. Se utilizó la prueba estadística exacta de Fisher, considerando un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza del 95% en el paquete estadístico *STATA-SE*.

Limitaciones del estudio.

El presente proyecto, cuenta con las limitaciones propias de un estudio retrospectivo y en el cual se realiza un muestreo a conveniencia consecutiva. Es de destacar que los datos existentes sobre los que se trabajará en este proyecto pueden estar incompletos o inexactos, o haberse medido de formas no ideales, para responder a la pregunta de la investigación. La selección del tipo de muestreo es de tipo no probabilística por lo que es posible que se genere un sesgo estadístico. Sin embargo, la finalidad de este estudio es exploratoria con el fin de conocer cuál es la tendencia de comportamiento de la población y la influencia de las variables de estudio, para servir de soporte en proyectos futuros.

Consideraciones éticas.

El presente estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, que establece los siguientes principios éticos: Respeto por el individuo, derecho a recibir un consentimiento informado y a la autodeterminación y toma de decisiones, desde el inicio, durante y al final de la investigación. Así también dicho estudio se llevó a cabo con apego a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres

humanos. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, se considera a este protocolo de estudio sin riesgo de atentar contra la integridad física y / o moral de los pacientes, ya que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que no se realizarán modificaciones intencionales a las variables, sin embargo, se realizó la obtención de consentimiento informado. La información obtenida se apegará a Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, específicamente al Artículo 19, estableciendo y manteniendo medidas de seguridad administrativas, técnicas y físicas que permitan resguardar los datos personales contra posibles daños, pérdidas, alteraciones, destrucciones, así como el uso, acceso o tratamiento no autorizado. La recopilación de información se llevó a cabo mediante el expediente clínico electrónico Histoclin (v3.0.4.4106) de los pacientes ingresados en el servicio de hematología en el Hospital del Niño Morelense. Los datos resultantes fueron almacenados en una base de datos tipo Excel con acceso controlado, el cual solo fue otorgado a los miembros del proyecto, evitando generar beneficios o riesgos para el paciente.

Consideraciones de bioseguridad.

El presente estudio no maneja muestras biológicas, material radioactivo, reactivos, agentes patógenos ni sustancias tóxicas.

Viabilidad del proyecto

Destacamos que el proyecto se realizó como parte de los requisitos para la obtención del grado en especialidad de pediatría médica que oferta el Hospital del Niño Morelense. Por lo cual en los entregables de este proyecto se encuentra una tesis de especialidad y la presentación de trabajo en foros médicos de divulgación.

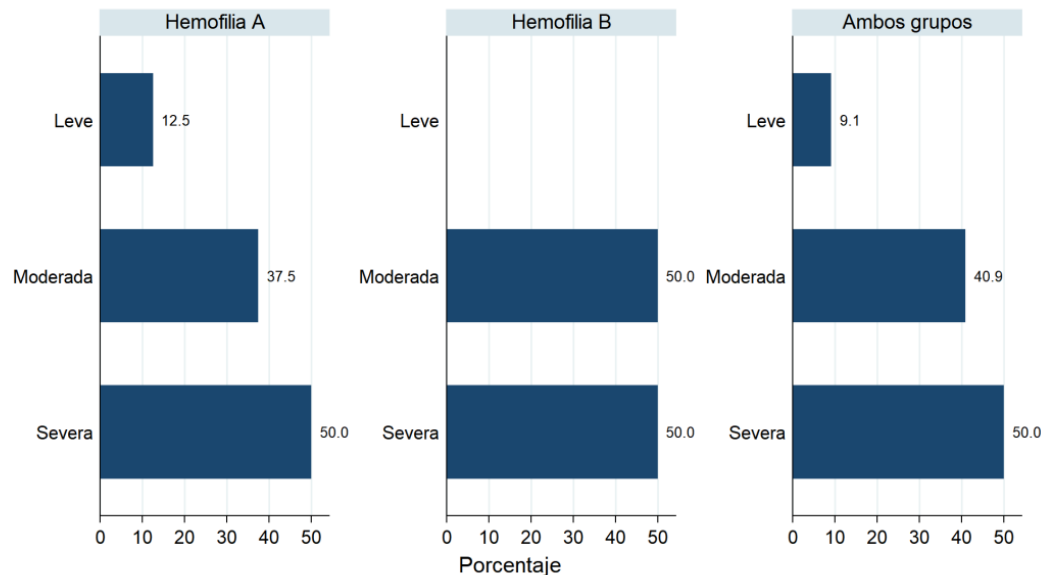
VII. RESULTADOS

Características generales de los pacientes (Tabla 1).

Se estudiaron un total de 22 pacientes con diagnóstico de hemofilia en el Hospital del Niño Morelense; se eliminaron un total de 7 pacientes debido a la falta de puntaje tanto en la escala HEAD US como en el puntaje HJHS 2.1. La edad de los pacientes osciló entre 1 y 17 años, siendo el rango de edad más frecuente entre 6 y 9 años, lo cual representa el 50% del total. Los municipios de residencia más frecuentes fueron Cuautla y Jiutepec, con un 13.6% cada uno, esto se debe a que se encuentran entre los tres primeros municipios de los 36 que componen el estado de Morelos con la mayor cantidad de población total, según lo reportado por el INEGI. Sin embargo, se observa una distribución uniforme en otros municipios, por lo que no se descarta que haya más casos de hemofilia no censados en nuestra institución.

Del total de pacientes, el 72.7% (n=16) corresponde a hemofilia A y el 27.3% (n=6) a hemofilia B. Al realizar la identificación de la severidad, el 40.9% (n=9) se clasificó con hemofilia moderada, el 50% (n=11) se clasificó con hemofilia severa, y el 9.1% (n=2) se clasificó con hemofilia leve (**Gráfica 1**).

Gráfica 1. Distribución de la severidad del cuadro de hemofilia de acuerdo con el tipo de hemofilia.



En relación con el tipo de tratamiento, se encontró que la mayoría de los pacientes con hemofilia A el 54.5% (n=12) están recibiendo tratamiento con el anticuerpo monoclonal Emicizumab y el 4.5% (n=1) recibe terapia de reemplazo con factor VIII. Cabe mencionar que, inicialmente, al momento del diagnóstico, se instauró el tratamiento profiláctico con terapia de reemplazo con factor VIII. En los pacientes con hemofilia B el 22.7% (n=5) esta con tratamiento a base de terapia de reemplazo con factor IX. (**Gráfica 2**).

Gráfica 2. Distribución del tratamiento actual de acuerdo con el tipo de hemofilia.

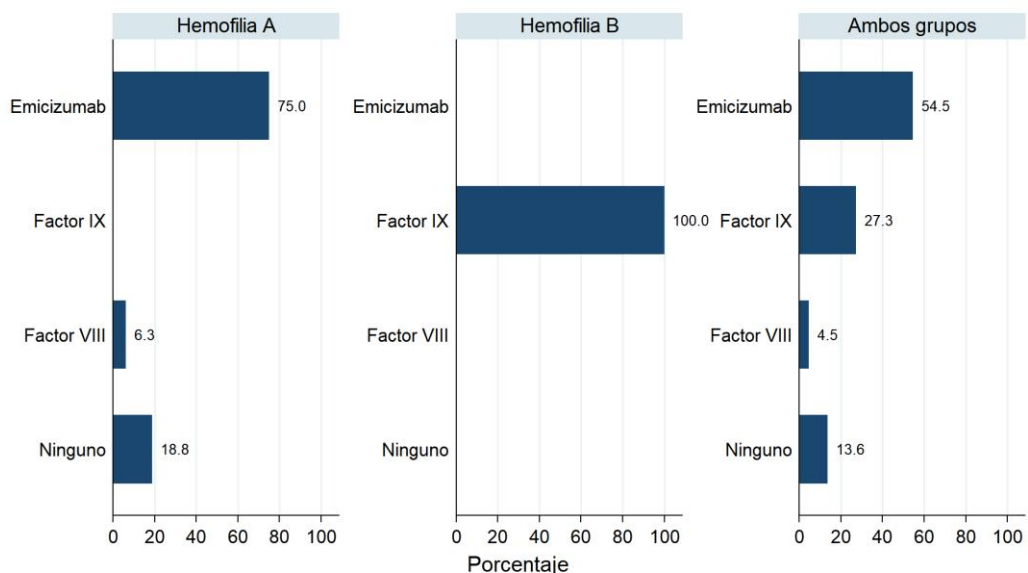


Tabla 1. Características generales de los pacientes de acuerdo con el tipo de hemofilia

Característica	Hemofilia A	Hemofilia B	Total	Valor de p
Número de sujetos	16	6	22	
Grupo de edad				
3 a 5 años	3 (18.8)	1 (16.7)	4 (18.2)	
6 a 9 años	9 (56.3)	2 (33.3)	11 (50)	
10 a 14 años	3 (18.8)	2 (33.3)	5 (22.7)	
15 a 17 años	1 (6.3)	1 (16.7)	2 (9.1)	0.668
Municipio de Residencia				
Cuautla	0 (0)	3 (50)	3 (13.6)	
Jiutepec	2 (12.5)	1 (16.7)	3 (13.6)	
Cuernavaca	2 (12.5)	0 (0)	2 (9.1)	
Taxco	2 (12.5)	0 (0)	2 (9.1)	
Temixco	1 (6.3)	1 (16.7)	2 (9.1)	
Totolapan	2 (12.5)	0 (0)	2 (9.1)	
Yautepec	1 (6.3)	1 (16.7)	2 (9.1)	
Atlatlaucan	1 (6.3)	0 (0)	1 (4.5)	
Guerrero	1 (6.3)	0 (0)	1 (4.5)	
Huitzucó	1 (6.3)	0 (0)	1 (4.5)	
Jojutla	1 (6.3)	0 (0)	1 (4.5)	
Tlalquitenango	1 (6.3)	0 (0)	1 (4.5)	
Tlaltizapan	1 (6.3)	0 (0)	1 (4.5)	0.442
Severidad de la hemofilia				
Leve	2 (12.5)	0 (0)	2 (9.1)	
Moderada	6 (37.5)	3 (50)	9 (40.9)	
Severa	8 (50)	3 (50)	11 (50)	1.000
Tratamiento actual				
Emicizumab	12 (75)	0 (0)	12 (54.5)	
Factor VIII	1 (6.3)	0 (0)	1 (4.5)	
Factor IX	0 (0)	6 (100)	5 (22.7)	
Ninguno	3 (18.8)	0 (0)	3 (13.6)	<0.001*
Valoración				
Si	6 (37.5)	1 (16.7)	7 (31.8)	
No	10 (62.5)	5 (83.3)	15 (68.2)	0.349

Los valores se presentan como: n(%). Valor de p mediante prueba exacta de Fisher *p<0.05

Valores de la escala HEAD US (Tabla 2).

Como se muestra anteriormente, 15 de los 22 pacientes con hemofilia recibieron evaluación articular. Para la escala HEAD US, las medianas de todas puntuaciones en codos, rodillas y tobillos fueron de 0 (**Gráficas 3**) y el 40% tuvieron una puntuación global mayor a 0. Las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron el codo izquierdo (33.3%) y el tobillo izquierdo (26.7%). No se encontraron diferencias significativas en la distribución entre los grupos de hemofilia A y B (**Gráfica 4**).

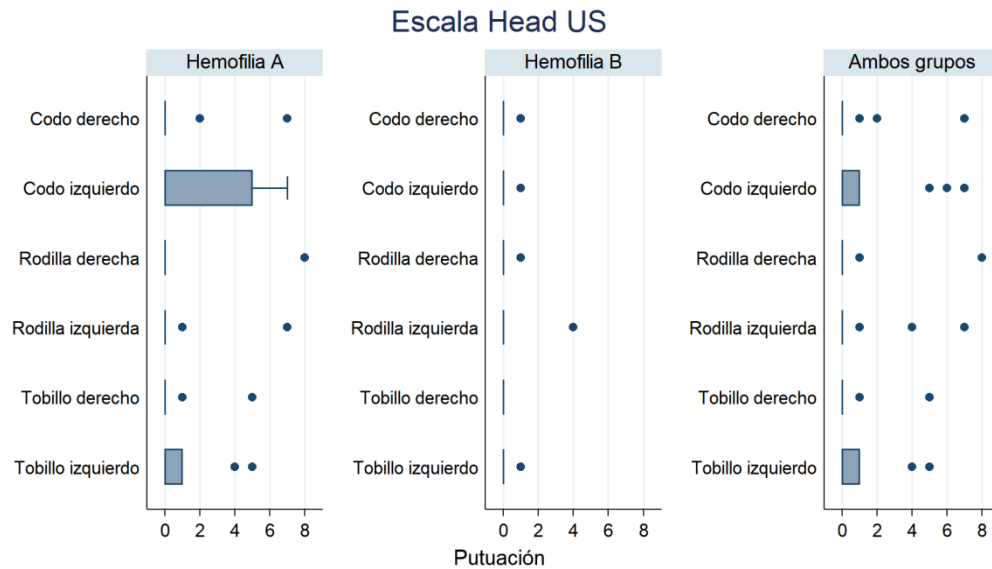
Tabla 2. Valores de la escala HEAD US de acuerdo con el tipo de hemofilia

Característica	Hemofilia A	Hemofilia B	Total	Valor de p
Número de sujetos	10	5	15	
Puntuación (mínimo, mediana, máximo)				
Codo derecho	0 (0, 7)	0 (0, 1)	0 (0, 7)	0.861
Codo izquierdo	0 (0, 7)	0 (0, 1)	0 (0, 7)	0.343
Rodilla derecha	0 (0, 8)	0 (0, 1)	0 (0, 8)	0.679
Rodilla izquierda	0 (0, 7)	0 (0, 4)	0 (0, 7)	1.000
Tobillo derecho	0 (0, 5)	0 (0, 0)	0 (0, 5)	0.301
Tobillo izquierdo	0 (0, 5)	0 (0, 1)	0 (0, 5)	0.582
Total	0 (1.5, 39)	0 (0, 8)	0(0, 39)	0.333
Casos afectados (n, %)				
Codo derecho	2 (20)	1 (20)	3 (20)	1.000
Codo izquierdo	4 (40)	1 (20)	5 (33.3)	0.600
Rodilla derecha	1 (10)	1 (20)	2 (13.3)	1.000
Rodilla izquierda	2 (20)	1 (20)	3 (20)	1.000
Tobillo derecho	2 (20)	0 (0)	2 (13.3)	0.524
Tobillo izquierdo	3 (30)	1 (20)	4 (26.7)	1.000
Total	5 (50)	1 (20)	6 (40)	0.580

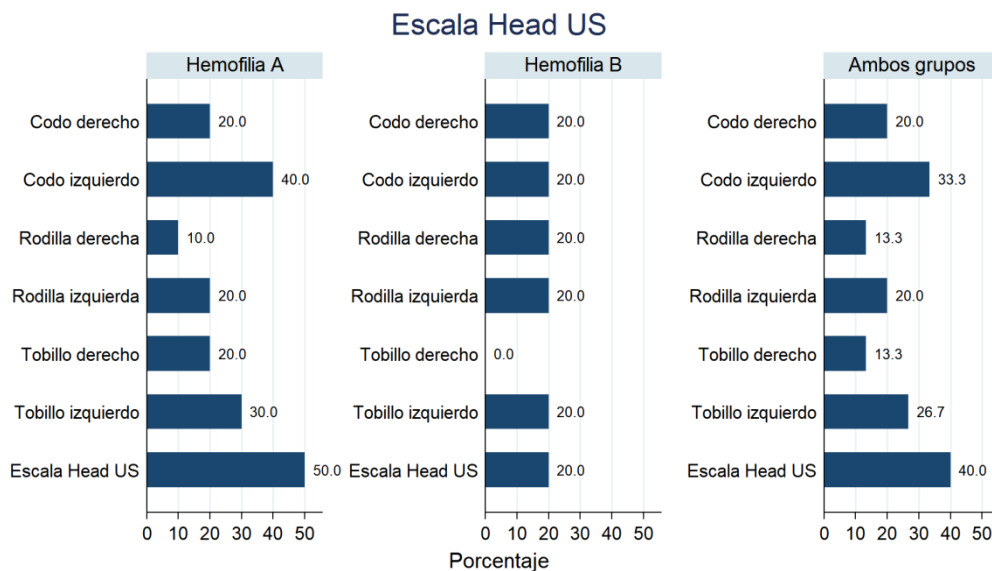
Los datos se presentan como mediana (mínimo, máximo) ó número (%).

Valor de p mediante prueba U de Mann-Whitney o exacta de Fisher. *p<0.05

Gráfica 3. Comparación de las puntuaciones de la escala HEAD US en las diferentes articulaciones, de acuerdo al tipo de hemofilia.



Gráfica 4. Porcentaje de casos con puntuación mayor a 0 para la escala HEAD US en las diferentes articulaciones, de acuerdo con el tipo de hemofilia.



Valores de la escala HJHS 2.1 (Tabla 3).

Para la escala HJHS 2.1, las medianas de todas puntuaciones en codos, rodillas y tobillos también fueron de 0 (**Gráficas 5**) y el 66.7% tuvieron una puntuación global mayor a 0. Las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron la rodilla izquierda (53.3%) y la rodilla derecha (46.7%). No se encontraron diferencias significativas en la distribución entre los grupos de hemofilia A y B (**Gráfica 6**).

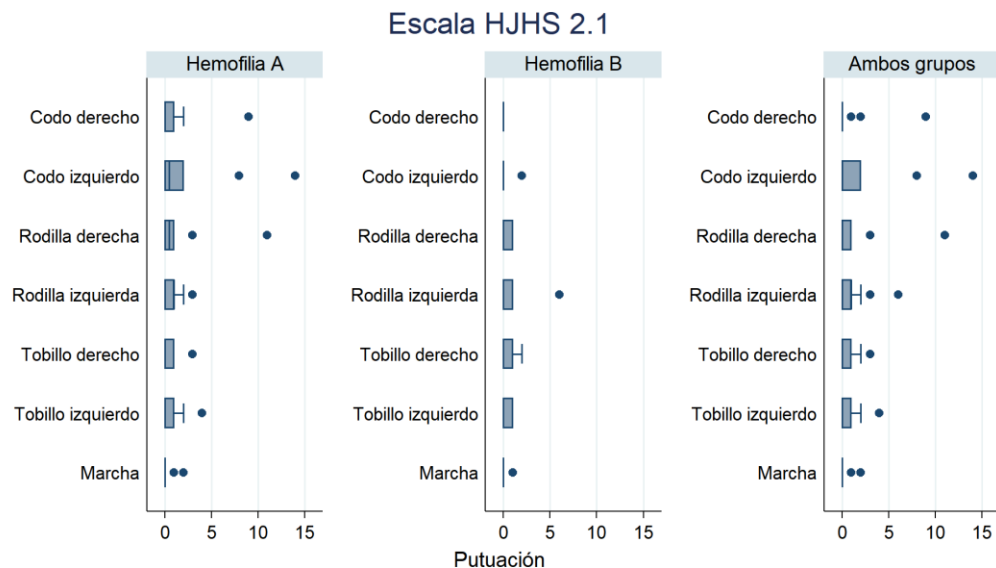
Tabla 3. Valores de la escala HJHS 2.1 de acuerdo al tipo de hemofilia

Característica	Hemofilia A	Hemofilia B	Total	Valor de p
Número de sujetos	10	5	15	
Puntuación (mínimo, mediana, máximo)				
Codo derecho	0 (0, 9)	0 (0, 0)	0 (0, 9)	0.861
Codo izquierdo	0 (0.5, 14)	0 (0, 2)	0 (0, 14)	0.343
Rodilla derecha	0 (0.5, 11)	0 (0, 1)	0 (0, 11)	0.679
Rodilla izquierda	0 (1, 3)	0 (0, 6)	0 (1, 6)	1.000
Tobillo derecho	0 (0, 3)	0 (0, 2)	0 (0, 3)	0.301
Tobillo izquierdo	0 (0, 4)	0 (0, 1)	0 (0, 4)	0.582
Marcha	0 (0, 2)	0 (0, 1)	0 (0, 2)	0.582
Total	0 (4, 43)	0 (2, 12)	0 (3, 43)	0.333
Casos afectados (n, %)				
Codo derecho	3 (30)	0 (0)	3 (20)	0.505
Codo izquierdo	5 (50)	1 (20)	6 (40)	0.580
Rodilla derecha	5 (50)	2 (40)	7 (46.7)	1.000
Rodilla izquierda	6 (60)	2 (40)	8 (53.3)	0.608
Tobillo derecho	4 (40)	2 (40)	6 (40)	1.000
Tobillo izquierdo	4 (40)	2 (40)	6 (40)	1.000
Marcha	2 (20)	1 (20)	3 (20)	1.000
Total	7 (70)	3 (60)	10 (66.7)	0.524

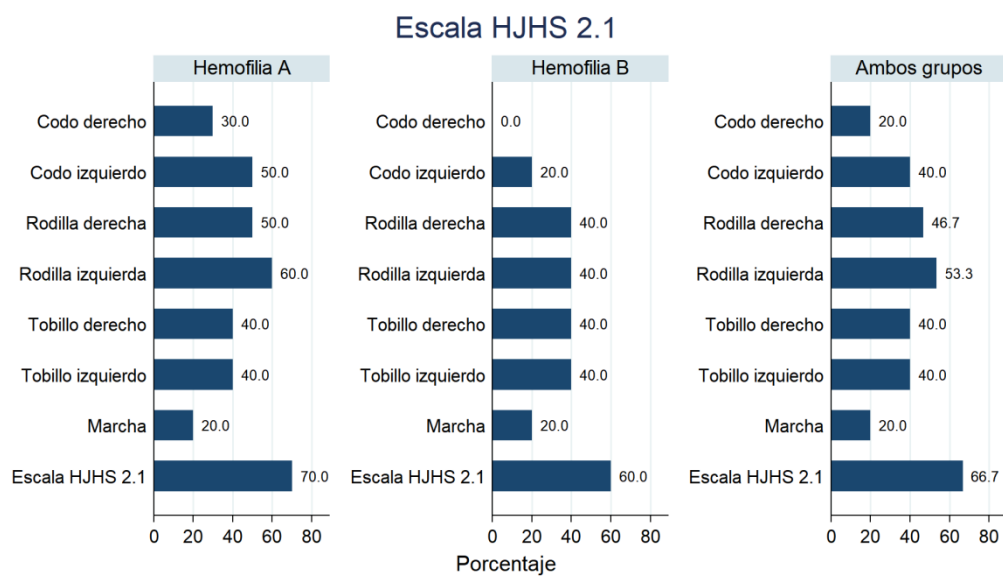
Los datos se presentan como mediana (mínimo, máximo) ó número (%).

Valor de p mediante prueba U de Mann-Whitney o exacta de Fisher. *p<0.05

Gráfica 5. Distribución de las puntuaciones de la escala HJHS 2.1 en las diferentes articulaciones, de acuerdo con el tipo de hemofilia.

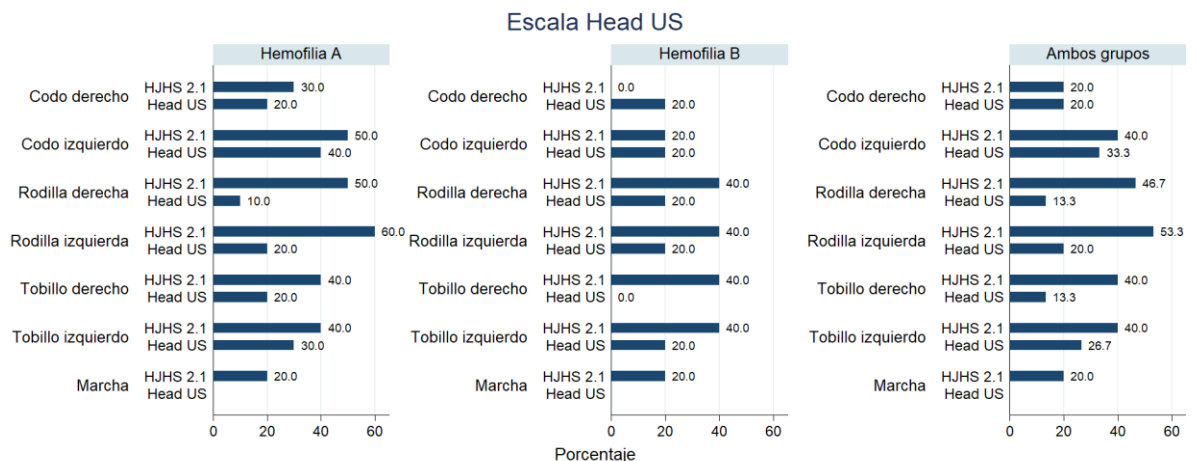
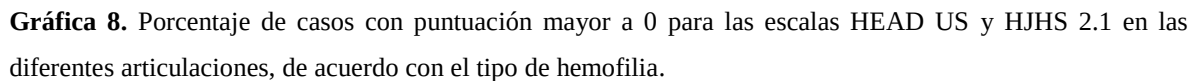


Gráfica 6. Porcentaje de casos con puntuación mayor a 0 para la escala HJHS 2.1 en las diferentes articulaciones, de acuerdo con el tipo de hemofilia.



En la escala HEAD-US, las articulaciones afectadas predominantes son el codo izquierdo (33.3%) y el tobillo izquierdo (26.7%), mientras que en la escala HJHS 2.1, la rodilla izquierda (53.3%) y la rodilla derecha (46.7%) presentan mayor afectación. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de estas afectaciones entre los

Gráfica 7. Distribución de las puntuaciones de las escalas HEAD US y HJHS 2.1 en las diferentes articulaciones, de acuerdo con el tipo de hemofilia.



VIII. DISCUSIÓN

La hemofilia es un trastorno de la coagulación ligado al cromosoma X caracterizado por la presencia de hemorragias espontáneas que suelen afectar principalmente las articulaciones, ocasionando rigidez y dolor, lo que limita la funcionalidad del paciente y afecta su calidad de vida. Actualmente, la escala de HJHS 2.1 y el ultrasonido (HEAD-US) permiten detectar de manera precoz la enfermedad articular a fin de otorgar un tratamiento oportuno y evitar la aparición de secuelas discapacitantes.

En este estudio, se analizaron 22 pacientes con Hemofilia atendidos en el Hospital del Niño Morelense, y en 15 de ellos se evaluó el estado articular mediante la HEAD-US y evaluaciones clínico-funcionales a través de la escala HJHS 2.1. Nuestros estudios hallaron una frecuencia elevada de alteraciones articulares (40% para HEAD-US y 66.7% para HJHS 2.1), siendo las rodillas y tobillos las más frecuentemente afectadas.

Nuestros hallazgos son similares a los reportados por estudios previamente reportados a nivel internacional. En el estudio de Groen W (8) del 46% al 61% de las evaluaciones tuvieron valor de 0 para el HJHSN 2.1, lo cual fue entre el 33% y 80% para nuestro reporte. En el caso del HEAD-US el reporte de Måseide (9) halló una frecuencia de 33% de daño articular, siendo esta proporción muy similar a nuestro estudio (40%).

Similar a lo reportado por Marcel Prasetyo (10), nuestro estudio también halló mayor frecuencia de afectación de codos y tobillos con el HEAD-US y mayor frecuencia de afectación de rodillas con el HJHS 2.1.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran las siguientes. Primero, el tamaño pequeño de muestra que fue sumamente limitado, teniendo 22 pacientes estudiados y solamente 15 con evaluación del estado articular de puntaje HEAD US. Este tamaño de muestra pequeño no permitió la obtención de resultados estadísticamente significativas, sin embargo, nos permitió observar una mayor afectación articular en los pacientes con hemofilia A, en comparación con los grupos de hemofilia B. Segundo, el diseño de estudio

el cual fue transversal, lo que limita la obtención seriada de los eventos de interés y los desenlaces. Finalmente, algunas otras variables de importancia clínica que no fueron analizadas y que pudieran explicar también la presencia de afectación articular, tal como el apego al tratamiento y los resultados de laboratorio.

A pesar de nuestras limitaciones, este estudio es uno de los pocos que se enfocan en la descripción articular de pacientes con hemofilia en un centro de referencia del estado de Morelos, donde habitualmente no se estudian y presentan este tipo de casos. Además, dicha evaluación consideró dos escalas y fueron realizadas por expertos en el área de imagenología articular.

Los resultados de nuestro estudio muestran una afectación articular elevada en la población con hemofilia atendida en el Hospital del Niño Morelense, lo cual debe ser útil para garantizar medidas de atención en la práctica clínica, así como para prevenir la artropatía en esta población tan vulnerable. Esto contribuirá a reducir la progresión degenerativa de la enfermedad, las limitaciones funcionales y físicas asociadas, e influir en futuras investigaciones en hemofilia.

IX. CONCLUSIONES

En los pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en el Hospital del Niño Morelense, la evaluación del estado articular permitió observar una alta frecuencia de afectación articular. El 40% de los pacientes tuvieron una puntuación mayor a 0 a través de las escalas HEAD US y 66.7% con la escala HJHS 2.1.

La calidad de vida de los pacientes con hemofilia se ve afectada, por lo que es crucial detectar tempranamente el daño articular para limitar el alcance de la hemartrosis y reducir sus complicaciones. Sin embargo, mejorar esta situación requiere una combinación de estrategias. Por tanto, proponemos continuar el tratamiento con el anticuerpo monoclonal Emicizumab y mejorar la adherencia al mismo. Asimismo, sugerimos seguir realizando evaluaciones articulares mediante el puntaje HEAD US y la escala HJHS 2.1 de manera regular, con un intervalo máximo de seis meses, para detectar y tratar complicaciones a tiempo. Es esencial correlacionar las diversas pautas terapéuticas en función de su éxito obtenido. Implementando estas estrategias de manera integral, podemos mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con hemofilia, permitiéndoles mantener su autonomía y llevar una vida más plena y activa.

X. REFERENCIAS

1. FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA [Internet]. 2019. Available from: www.wfh.org
2. Sobre R. HEMOFILIA EN MÉXICO.
3. Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia*. 2008 Jul;14(SUPPL. 3):162–9.
4. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, Van Der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the international hemophilia prophylaxis study group: Validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):223–30.
5. Martinoli C, Casa Alberighi O Della, Di Minno G, Graziano E, Claudio Molinari A, Pasta G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013 Apr 4;109(6):1170–9.
6. Plut D, Kotnik BF, Pusnik L, Slak P, Snoj Z, Salapura V. Reliability of haemophilia early arthropathy detection with ultrasound (HEAD-US) in children: a comparative magnetic resonance imaging (MRI) study. *Radiol Oncol*. 2022 Dec 1;56(4):471–8.
7. Groen W, Van Der Net J, Bos K, Abad A, Bergstrom BM, Blanchette VS, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. *Haemophilia*. 2011 Sep;17(5):783–90.
8. Måseide RJ, Berntorp E, Astermark J, Hansen J, Olsson A, Bruzelius M, et al. Haemophilia early arthropathy detection with ultrasound and haemophilia joint health score in the moderate haemophilia (MoHem) study. *Haemophilia*. 2021 Mar 1;27(2):e253–9.
9. Prasetyo M, Moniqa R, Tulaar A, Prihartono J, Setiawan SI. Correlation between Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score and Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in patients with hemophilic arthropathy. *PLoS One*. 2021 Apr 1;16(4 April).

10. Hilliard P, Funk S, Zourikins N, Bergstorm BM, Bradley CS, Mclimont M, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006 Sep;12(5):518–25.
11. Cuesta-Barriuso R, Pérez-Llanes R, Donoso-úbeda E, Meroño-Gallut J, Ucero-Lozano R. Hemophilic Arthropathy: Barriers to Early Diagnosis and Management. Vol. 13, *Journal of Blood Medicine*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 589–601.
12. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. *Haemophilia*. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2021.
13. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug 1;26(S6):1–158.
14. Fassel H, McGuinn C. *Haemophilia: factoring in new therapies*. Vol. 194, *British Journal of Haematology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 835–50.
15. Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuño A, Pérez-Alenda S, Carrasco Juan J, Querol F, Nieto-Munuera J, et al. Using the Hemophilia Joint Health Score for assessment of children: Reliability of the Spanish version. *Physiother Theory Pract*. 2019 Apr 3;35(4):341–7.
16. El RE. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC PACIENTE CON HEMOFILIA Todas las edades. 2º y 3º Nivel de Atención Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-774-15 [Internet]. Available from: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
17. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. Vol. 19, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2112–21.
18. Española De Trombosis Y Hemostasia S. Ponencias y Comunicaciones XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia Thrombosis and Haemostasis International Journal for Vascular Biology and Medicine.
19. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia | Gene therapy for hemophilia [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2022/1/569/2023000/569nathwani.pdf>
20. *Diccionario de la Lengua Espanola*. 1-2-Real Academia Espanola-2014.

Cronograma

Cronograma



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

De acuerdo con las disposiciones contenidas en la Ley General de Salud, Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, artículo 100, fracción IV; así como del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” Capítulo I, Disposiciones Comunes, artículo 13 que señala que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, artículos 14 fracción V, 20, 21 y 22 de dicho Reglamento; y, de conformidad con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

Se me ha informado y explicado ser partícipe del protocolo de investigación denominado “Análisis de la evaluación del estado articular de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B del Hospital del Niño Morelense a través de la escala de salud articular 2.1 (HJHS 2.1 Hemophilia Joint Health Score) y la detección temprana de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US) durante el período 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2023”, siendo este un proyecto de investigación científica contando con el respaldo del Hospital del Niño Morelense y la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

En el entendido que el estudio busca analizar los resultados de la evaluación del estado articular de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B atendidos en el Hospital del Niño Morelense a través de las escalas HEAD US y HJHS 2.1; otorgaré mi consentimiento y autorización para el uso de la información recolectada por medio del expediente clínico electrónico Histoclin (v3.0.4.4106) de pacientes ingresados al servicio de hematología en el Hospital del Niño Morelense. Con conocimiento de que la información registrada será tratada bajo confidencialidad y evitando la identificación de mi persona, así como del familiar asociado a los datos de registro en la fase de publicación de resultados.

Estoy en acuerdo que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio. Así mismo estoy consciente de que los resultados de este estudio podrán beneficiar de manera indirecta en el padecimiento de mi familiar, como en el de otros pacientes.

De la misma manera, se me expuso las opciones de negar mi participación o retirarme durante cualquier etapa de la investigación; sin que ello afecte la atención a mi familiar por parte del médico y del hospital; así como hacer preguntas eh indagar en mi íntegro derecho sobre lo relacionado con el estudio y la participación de mi familiar.

Siendo las _____ hrs del _____ en aras de haber comprendido lo antes redactado, aclarado dudas emergentes con respecto al protocolo de investigación y en acuerdo con todos los lineamientos comentados; yo _____ acepto y autorizo mi participación en el protocolo de investigación titulado: Análisis de la evaluación del estado articular de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B del Hospital del Niño Morelense a través de la escala de salud articular 2.1 (HJHS 2.1 Hemophilia Joint Health Score) y la detección temprana de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US) comprendido durante el período del 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2023.

Nombre y firma

ID del sujeto: _____

Nombre del fisioterapeuta: _____

Fecha: _____
aaaa / mm / dd

Nº de evaluación: _____

Hora: _____

Puntuación de salud articular en hemofilia 2.1 – Hoja resumen de puntuación

	Codo izquierdo	Codo derecho	Rodilla izquierda	Rodilla derecha	Tobillo izquierdo	Tobillo derecho
Hinchazón	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Duración (Hinchazón)	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Atrofia muscular	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Crepitantes en el movimiento	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Pérdida de flexión	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Pérdida de extensión	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Dolor articular	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Fuerza	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Total de articulaciones						

Suma del total de articulaciones

+

NE = No evaluable

Puntuación de la marcha global

+ (☐ NE incluido en los ítems de la marcha)

Puntuación HJHS total

= **Hinchazón**

0 = Sin hinchazón

1 = Leve

2 = Moderada

3 = Intensa

Crepitantes en el movimiento

0 = Ninguna

1 = Leve

2 = Intensa

Duración

0 = Sin hinchazón

o < 6 meses

1 = ≥ 6 meses

Pérdida de flexión**Lado contralateral:**

0 = < 5 grados

1 = Pérdida de 5 a 10°

2 = Pérdida de 11 a 20°

3 = Pérdida de > 20°

Tablas normativas:

0 = Dentro del rango

1 = Pérdida de 1 a 4°

2 = Pérdida de 5 a 10°

3 = Pérdida de > 10°

Atrofia muscular

0 = Ninguna

1 = Leve

2 = Severa

Pérdida de extensión (desde hiperextensión)**Lado contralateral:**

0 = < 5 grados

1 = Pérdida de 5 a 10°

2 = Pérdida de 11 a 20°

3 = Pérdida de > 20°

Tablas normativas:

0 = Dentro del rango

1 = Pérdida de 1 a 4°

2 = Pérdida de 5 a 10°

3 = Pérdida de > 10°

Dolor articular

0 = Sin dolor en el rango de movimiento activo

1 = Sin dolor en el rango de movimiento activo; solamente

dolor en la presión suave o en la palpación

2 = Dolor en el rango de movimiento activo

Fuerza (usando la escala de Daniels & Worthingham)

Dentro del rango de movimiento disponible

0 = Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia máxima (gr. 5).

1 = Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia moderada (pero cede cuando hay una resistencia máxima) (gr. 4).

2 = Mantiene la posición de la prueba contra la gravedad con una resistencia mínima (gr. 3+), o mantiene la posición de la prueba contra la gravedad (gr. 3).

3 = Capaz de completar parcialmente el rango de movimiento contra la gravedad (gr. 3-/2+), o capaz de moverla a través del rango de movimiento con gravedad eliminada (gr. 2), o a través de gravedad parcial el rango de movimiento eliminada (gr. 2-).

4 = Indicios (gr. 1) o sin contracción muscular (gr. 0).

NE = No evaluable.

Marcha global (caminar, escaleras, correr, salto sobre una pierna)

0 = todas las habilidades se encuentran en los límites normales.

1 = una habilidad no está dentro de los límites normales.

2 = dos habilidades no están dentro de los límites normales.

3 = tres habilidades no están dentro de los límites normales.

4 = ninguna habilidad está dentro de los límites normales.

NE = No evaluable.

NOTA: existe un manual de instrucciones anexo y hojas de trabajo necesarias para la administración de la HJHS**Comentarios generales:**

2014-11-14

Hemophilia Joint Health Score 2.1 , © The Hospital for Sick Children, Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, the Regents of the University of Colorado, Karolinska Hospital, University Medical Center Utrecht, 2009. Used under license by The Hospital for Sick Children

FIGURE 11-2 Puntaje de Salud Articular para la Hemofilia 2.1 – Hoja de puntaje resumido.⁴² Disponible en: <https://ipsg.ca/portal>

Método de puntaje HEAD-US

Actividad de la enfermedad (sinovitis)		Escala
Sinovial hipertrófica		
0. Ausente/mínima		0
1. Leve/moderada		1
2. Grave		2
Daño de la enfermedad (superficies articulares)		
Cartílago		
0. Normal		0
1. Anormalidades de ecotextura, pérdida parcial/completa focalizada del grosor del cartílago que abarca <25% de la superficie blanco. ^a		1
2. Pérdida parcial/completa del grosor del cartílago que abarca ≤50% de la superficie blanco. ^a		2
3. Pérdida parcial/completa del grosor del cartílago que abarca >50% de la superficie blanco. ^a		3
4. Destrucción completa del cartílago o visualización ausente del cartílago articular en la superficie ósea blanco. ^a		4
Hueso		
1. Normal		0
2. Irregularidades leves del hueso subcondral, con/sin osteofitos iniciales alrededor de la articulación.		1
3. Hueso subcondral afectado, con/sin erosiones y presencia de osteofitos prominentes alrededor de la articulación.		2

Abreviaciones: HEAD-US, *Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound* (Detección precoz de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido).

^a Codo, aspecto anterior de la epífisis humeral distal; rodilla, tróclea femoral; tobillo, aspecto anterior del domo talar.



Dependencia: **HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**
Depto.: Dirección de División Médica
Sección: Dirección de Unidad de Enseñanza e Investigación
Oficio Núm.: HNM/DDM/DUEI/073/2024

Emiliano Zapata, Morelos a 13 de febrero del 2024

**ASUNTO: DICTAMEN DE APROBACIÓN
CLAVE HNMMSCS171023**

**DR. MANUEL SAMUEL CERVANTES SALAZAR
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE
P R E S E N T E**

En respuesta al sometimiento de su protocolo titulado:

“Análisis de la evaluación del estado articular de pacientes con diagnóstico de hemofilia A y B del Hospital del Niño Morelense a través de la escala de salud articular 2.1 (HJHS 2.1 Hemophilia Joint Health Score) y la detección temprana de la artropatía hemofílica mediante ultrasonido (HEAD-US) durante el periodo 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2023”

Evaluable el día 24 de enero del 2024, me permito informar a usted que los integrantes del Comité de Ética en Investigación (CEI) acordaron otorgarle el dictamen de:

Aprobado

El CEI le recuerda que deberá enviar un reporte de actividades y avances del proyecto cada 6 meses y que cualquier modificación al protocolo deberá informarse a este comité. Sin más por el momento reciba un cordial saludo y le reiteramos que para dudas o aclaraciones puede comunicarse al correo hnm.cei@gmail.com

A T E N T A M E N T E

**DRA. BEATRIZ ADRIANA LLAMAS GUILLEN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**





Cuernavaca, Morelos a 28 de Octubre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN DEL ESTADO ARTICULAR DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA A Y B DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE A TRAVÉS DE LA ESCALA DE SALUD ARTICULAR 2.1 (HJHS 2.1 HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE) Y LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE ULTRASONIDO (HEAD-US) DURANTE EL PERÍODO 01 DE ENERO DEL 2021 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2023”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono el alumno Manuel Samuel Cervantes Salazar. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DCS. José Iván Martínez Rivera





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JOSE IVAN MARTINEZ RIVERA | Fecha:2024-11-04 07:54:27 | FIRMANTE

AodVUyt5hESbQwENTyetjDy1OTgzcfVLwQyEiCJomBF/taaq1nhKPLnaadkDPSo0DP/yk4eDXomx9p/LtGu2UJCbWYiCok1CXatKV89ISMafNVjsstfTc05/HdiJu5gWnWV+DjU5fy9UAGFXIHnZaz6duVq+Rwpc+q64PlmXgfcLeFBWzX0JKH9f1mffZ4EheC5h/e4G3Adc1L049FtUuVScGkzxs+e2gVfCc3DokSD8CHpV1FOVPaNd8JB5kmQGU1twREWdl/galzKwEiZ8A8pFL8q0eQFqx3lxUObiM7s/XA2nWzbITE97sIFO2hOghOKRb94MxHxMfTGcgPzg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



RwvIL1TZb

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/VvDEjxFThy7LafE7wEzop5Gx4Z4raMZn>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 03 de Septiembre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN DEL ESTADO ARTICULAR DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA A Y B DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE A TRAVÉS DE LA ESCALA DE SALUD ARTICULAR 2.1 (HJHS 2.1 HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE) Y LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE ULTRASONIDO (HEAD-US) DURANTE EL PERÍODO 01 DE ENERO DEL 2021 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2023”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono el alumno Manuel Samuel Cervantes Salazar. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Vera Lucia Petricevich





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

VERA LUCIA PETRICEVICH | Fecha:2024-09-04 10:58:04 | FIRMANTE

YjTAqj/djFfsQh2CxDS/45gHRUKT2szbHB0jOzE1JWKLX/PrUo5gbOUN6GqrUNTHVkdL3Sb3BBMLSxplm8aHFrQ2xAu5viDR/h521XyiBsCzD571NLAFBVlcFBKL/2QMwHZjnU6UDJplFYBMKaucT2Guw0pnMTkTskjW3hLXccEbbaHlkycxjLwgWgixj/IJSSAmjk39KesM0yokXI+j95FYaDLcEJA3yTF1XFAocopNS0FTb93s+vreEDcukIHutlJaRJOruXFPZtBA+9NjSckW68OnKFFqtTIVS58U7ryrBt3mshGe2DccHlI8Xg+lwTKp/FVKPZ4DTSitTbt2ATQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



ED8qPa6fU

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/UkaxiFqYtftLU0VIJA97WiclviOQEkr8>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 09 de Diciembre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN DEL ESTADO ARTICULAR DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA A Y B DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE A TRAVÉS DE LA ESCALA DE SALUD ARTICULAR 2.1 (HJHS 2.1 HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE) Y LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE ULTRASONIDO (HEAD-US) DURANTE EL PERÍODO 01 DE ENERO DEL 2021 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2023”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono el alumno Manuel Samuel Cervantes Salazar. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

D en C. Haydee Martínez Plascencia





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

HAYDEE MARTINEZ PLASCENCIA | Fecha:2024-12-09 15:45:39 | FIRMANTE

NNh09zxzRmz4C8DPKePmudqzSJodjBXyaGCpJ37DatXR5GkGgRHVcjYN0DtEz4yAslYwKlumnW8d3py5x0yF9HiEToUeURaD69/xe5k3aJZopwib7qJqP/I2fvXQfUFUgSi6VXiSs4E5mdvZn4aozdsiFL/ffTuZMko5Bn0oKziOWLiAJiooZ25E2t4/mKZc3Ep2aw6VHU0qX0zkYO98YiKCeAsUA9agCW8QR78MiOeQxkNqUkqtfV35lCMi4zQnNSgos6v9wRWNFFbydbTLNH47Sfz2YDk/QQkLyxBuAdUgpQdXauXA+EtophnCS1hCVDkQJgXyKgFX+xwcwVXcng==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



hRyOMj2bA

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/odhej778SvtyifSmnr1lucBi6QaT0oVR>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 17 de Septiembre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN DEL ESTADO ARTICULAR DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HEMOFILIA A Y B DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE A TRAVÉS DE LA ESCALA DE SALUD ARTICULAR 2.1 (HJHS 2.1 HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE) Y LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA ARTROPATÍA HEMOFÍLICA MEDIANTE ULTRASONIDO (HEAD-US) DURANTE EL PERÍODO 01 DE ENERO DEL 2021 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2023”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono el alumno Manuel Samuel Cervantes Salazar. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Rosa Inés Esparza Zapata





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ROSA INES ESPARZA ZAPATA | Fecha:2024-10-31 11:38:52 | FIRMANTE

nvKVv13pJF+1FA73Gxfa7hly86pR14i/XyKbTmaSAOXtW0rFjgPmG2tkTo2I54qV8YUPa/hP3frVii93FOEwNg7+Zdk+IWzZhk12oBuPVSXC2PPk/gcra/G1Fo/4RM9uOo2RMdgSt2f
po6m16rMLuv/4YoNBnoxwN9Qa5YKITXu/l0rzvsnMG/hXufOZ9m1PzGIKfqzraONH0vVZ5ZFhza0Xzi5/iwhdu2XmLzSPMW6mlalzdSL3aGg6MJCXOg72XnU40KR9q9pomo/dZk
HJ8XaC+pvWoOF1YS0rcjHQlxTaRa2Ck6Yd89UbvckYbeUeeir0To5WQKrilSwRvg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



r61o9BxRa

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/EsocD68ZLG3taPnVDc0YJKY1vWKy2Rv3>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029